

SÉRIE A, N° 3211

N° D'ORDRE :

4083

---

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

FRANÇOIS PERCHERON

---

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES ALCALOÏDES  
DE L'IBOGA ET DU VOACANGA (APOCYNACÉES).

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 22 avril 1958 devant la Commission d'examen.

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| MM. PRÉVOST..... | <i>Président.</i>    |
| NORMANT.....     | } <i>Examineurs.</i> |
| JULIA .....      |                      |

---

PARIS

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

---

1959







SÉRIE A, N° 3211

N° D'ORDRE :

4083

# THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES  
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

FRANÇOIS PERCHERON

**1<sup>re</sup> THÈSE.** — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES ALCALOÏDES  
DE L'IBOGA ET DU VOACANGA (APOCYNACÉES).

**2<sup>e</sup> THÈSE.** — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 22 avril 1958 devant la Commission d'examen.

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| MM. PRÉVOST..... | <i>Président.</i>    |
| NORMANT.....     | } <i>Examineurs.</i> |
| JULIA .....      |                      |



PARIS

MASSON ET C<sup>ie</sup>, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1959

# FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen ..... J. PÉRÈS

## PROFESSEURS

|                               |   |                                                   |                                  |   |                                             |
|-------------------------------|---|---------------------------------------------------|----------------------------------|---|---------------------------------------------|
| G. JULIA .....                | T | Analyse supérieure et Algèbre supérieure.         | QUENEY .....                     | T | Météorologie et dynamique atmosphérique.    |
| FOCH .....                    | T | Mécanique physique et expérimentale.              | GALLIEN .....                    | T | Embryologie.                                |
| PAUTHENIER .....              | T | Électrotechnique générale                         | EICHORN .....                    | T | Biologie végétale (P.C.B.).                 |
| DE BROGLIE .....              | T | Théories physiques.                               | DE CUGNAC .....                  | T | Biologie végétale (P.C.B.).                 |
| PRENANT .....                 | T | Anatomie et Histologie comparées.                 | M <sup>lle</sup> CACCHOIS .....  | T | Chimie physique.                            |
| GARNIER .....                 | T | Géométrie supérieure.                             | THIELLER .....                   | T | Physique du Globe.                          |
| PÉRÈS .....                   | T | Mécanique des fluides et applications.            | L'HÉRITIER .....                 | T | Génétique.                                  |
| LAUGIER .....                 | T | Physiologie générale.                             | GRIVET .....                     | T | Radioélectricité.                           |
| M. CURIE .....                | T | Physique (S.P.C.N.).                              | PONCIN .....                     | T | Mécanique des fluides.                      |
| BARRABÉ .....                 | T | Géologie structurale et Géologie appliquée.       | DUBREIL .....                    | T | Arithmétique et théorie des nombres.        |
| G. DARMOIS .....              | T | Calcul des probabilités et Physique mathématique. | QUELET .....                     | T | Chimie organique.                           |
| J. BOURCART .....             | T | Géographie physique et Géologie dynamique.        | CAGNIARD .....                   | T | Géophysique appliquée.                      |
| PLANTEFOL .....               | T | Botanique.                                        | CHAMPETIER .....                 | T | Chimie macromoléculaire.                    |
| GRASSÉ .....                  | T | Évolution des êtres organisés.                    | CUVILLIER .....                  | T | Géologie structurale et Géologie appliquée. |
| PRÉVOST .....                 | T | Chimie organique.                                 | JUNG .....                       | T | Pétrographie.                               |
| BOULIGAND .....               | T | Application de l'analyse à la Géométrie           | TRILLAT .....                    | T | Microscopie et diffraction électronique.    |
| CHAUDRON .....                | T | Chimie appliquée.                                 | WIEMANN .....                    | T | Chimie organique et structurale.            |
| WYART .....                   | T | Minéralogie.                                      | JACQUINOT .....                  | T | Spectroscopie et Physique céleste.          |
| TEISSIER .....                | T | Zoologie.                                         | VASSY .....                      | T | Physique de l'atmosphère.                   |
| MANGENOT .....                | T | Biologie végétale.                                | DESTOUCHES .....                 | T | Théories physiques.                         |
| P. AUGER .....                | T | Physique quantique et Relativité.                 | M. PRUVOST .....                 | T | Géologie.                                   |
| MONMER .....                  | T | Physiologie des fonctions.                        | AMIEL .....                      | T | Chimie générale (P.C.B.).                   |
| PIYETEAU .....                | T | Paléontologie.                                    | HOCART .....                     | T | Minéralogie.                                |
| ROCARD .....                  | T | Physique (E.N.S.).                                | J.-P. MATHIEU .....              | T | Physique (P.C.B.).                          |
| H. CARTAN .....               | T | Mathématiques (E.N.S.).                           | COUTEAUX .....                   | T | Biologie animale (P.C.B.).                  |
| LAFFITTE .....                | T | Chimie générale.                                  | MAY .....                        | T | Biologie animale (P.C.B.).                  |
| FAVARD .....                  | T | Mécanique générale.                               | CHOQUET .....                    | T | Calcul diff. et intégral.                   |
| COULOMB .....                 | T | Physique du Globe.                                | FELDMANN .....                   | T | Biologie (P.C.B.).                          |
| M <sup>lle</sup> COUSIN ..... | T | Biol. animale (S.P.C.N.).                         | GUINIER .....                    | T | Physique génér. (P.C.B.).                   |
| CHRÉTIEN .....                | T | Chimie minérale.                                  | JOST .....                       | T | Physiologie comparée.                       |
| P. DRACH .....                | T | Zoologie.                                         | FORTET .....                     | T | Calcul des probabilités.                    |
| KASTLER .....                 | T | Physique.                                         | SCHWARTZ .....                   | T | Méthodes mathématiques de la Physique.      |
| ÉHRUSS .....                  | T | Génétique.                                        | CHOCARD .....                    | T | Physiologie végétale.                       |
| WURMSER .....                 | T | Biol. physico-chimique.                           | MALAYARD .....                   | T | Aviation.                                   |
| RIVIÈRE .....                 | T | Géologie (S.P.C.N.).                              | BRIELOT .....                    | T | Calcul différentiel.                        |
| GAUTHERET .....               | T | Biologie végétale (P.C.B.).                       | NORMANT .....                    | T | Chimie organ. (P.C.B.).                     |
| LUCAS .....                   | T | Recherches physiques.                             | BÉNARD .....                     | T | Chimie (P.C.B.).                            |
| A. THOMAS .....               | T | Biologie cellulaire.                              | BOUAT .....                      | T | Botanique (E.N.S.).                         |
| ARNULF .....                  | T | Optique appliquée.                                | DIGUÉ .....                      | T | Statistiques mathématiques.                 |
| M. MORAND .....               | T | Enseignement de Phys.                             | GELOSO .....                     | T | Chimie (S.P.C.N.).                          |
| SOULET .....                  | T | Physique.                                         | SOULAIRAC .....                  | T | Psychophysiologie.                          |
| FORTIER .....                 | T | Mécanique expérimentale des fluides.              | ULRICH .....                     | T | Physiologie végétale.                       |
| DANJON .....                  | T | Astronomie.                                       | MARÉCHAL .....                   | T | Optique théorique et appliquée.             |
| LAFORTE .....                 | T | Physique générale et Radioactivité.               | KIRRMANN .....                   | T | Théories chimiques.                         |
| JANET .....                   | T | Mécanique analytique et Mécanique céleste.        | CHADEFAUD .....                  | T | Botanique.                                  |
| PEITIT .....                  | T | Biologie maritime.                                | DESTRIAU .....                   | T | Physique (M.P.C.).                          |
|                               |   |                                                   | M <sup>lle</sup> LE BRETON ..... | T | Physiologie générale.                       |
|                               |   |                                                   | SALEM .....                      | T | Mathématiques générales                     |

## PROFESSEURS (suite).

|                                |   |                                            |                               |   |                                              |
|--------------------------------|---|--------------------------------------------|-------------------------------|---|----------------------------------------------|
| LELONG .....                   | T | Mathématiques générales.                   | PULLMANN .....                | T | Géologie (S.P.C.N.).                         |
| DEVILLERS .....                |   | Anatomie et Histologie comparées.          | COTTE .....                   | T | Physique (M.P.C.).                           |
| EHRESMANN .....                | T | Topologie algébrique.                      | J.-E. DUBOIS .....            | T | Chimie (S.P.C.N.).                           |
| FRANÇON .....                  |   | Physique (S.P.C.N.).                       | LAMOTTE .....                 |   | Zoologie (E.N.S.).                           |
| GLANGEAUD .....                | T | Géographie physique et Géologie dynamique. | MICHEL .....                  | T | Chimie (S.P.C.N.).                           |
| GODEMENT .....                 | T | Mathématiques (M.P.C.).                    | OLMER .....                   | T | Énergétique générale.                        |
| PISOT .....                    | T | Calcul des probabilités.                   | ROCAULT .....                 | T | Physique (Enseignem.).                       |
| E. ROCH .....                  | T | Géologie.                                  | GAUTHIER .....                | T | Mécanique appliquée.                         |
| SCHATZMANN .....               |   | Astrophysique.                             | BARCHIEWITZ .....             |   | Chimie physique.                             |
| TERMIER .....                  | T | Paléontologie stratigraphique.             | BROSSEL .....                 |   | Physique atomique.                           |
| ZAMANSKY .....                 | T | Mathématiques générales.                   | BUSER .....                   |   | Biologie animale (P.C.B.).                   |
| JOLIOT .....                   | T | Physique nucléaire et Radioactivité.       | CAMUS .....                   |   | Biologie végétale (P.C.B.).                  |
| LENNUIER .....                 |   | Physique (P.C.B.).                         | CASTAING .....                |   | Physique générale.                           |
| RIZET .....                    |   | Génétique.                                 | CURIEN .....                  |   | Minéralogie et cristallog.                   |
| M <sup>me</sup> TONNELAT ....  |   | Théories physiques.                        | MOYSE .....                   |   | Physiologie végétale.                        |
| DIXMIER .....                  |   | Mathématiques (M.P.C.).                    | NOIROT .....                  |   | Évolution des êtres organisés.               |
| SOUCRAY .....                  |   | Chimie générale (P.C.B.).                  | PANNETIER .....               |   | Chimie (P.C.B.).                             |
| AIGRAIN .....                  |   | Physique (P.C.B.).                         | POSSOMPÈS .....               |   | Biologie animale (P.C.B.).                   |
| BRUSSET .....                  |   | Chimie minérale (P.C.B.).                  | PULLMAN .....                 |   | Chimie théorique.                            |
| M. LÉVY .....                  |   | Physique théorique.                        | TEILLAC .....                 |   | Physique nucléaire et Radioactivité.         |
| LENORMANT .....                |   | Physiologie.                               | TONNELAT .....                |   | Biologie phys.-chimique.                     |
| M <sup>me</sup> CHAIX .....    |   | Chimie biologique.                         | VILLE .....                   |   | Econométrie.                                 |
| M <sup>me</sup> HUREL-PY ....  |   | Biologie végétale (P.C.B.).                | WILLEMART .....               |   | Chimie (P.C.B.).                             |
| PIAUX .....                    |   | Chimie (P.C.B.).                           | DODÉ .....                    |   | Chimie.                                      |
| BRUN .....                     |   | Mécanique expérimentale des fluides.       | FREYMANN .....                |   | Physique (S.P.C.N.).                         |
| LEDERER .....                  | T | Chimie biologique.                         | GUINCHET .....                |   | Biologie végétale (Orsay)                    |
| M <sup>me</sup> DUBREUIL ..... | T | Mathématiques (E.N.S.).                    | ROLLET .....                  |   | Chimie (P.C.B.).                             |
| M <sup>me</sup> LELONG .....   | T | Mathématiques (E.N.S.).                    | M <sup>lle</sup> JOSIEN ..... |   | Chimie (P.C.B.).                             |
|                                |   |                                            | CHEVALLEY .....               | T | Géométrie algébrique et théorie des groupes. |
|                                |   |                                            | DESUELLE .....                | T | Chimie biologique.                           |

Secrétaire Général .. . . . . Ch. MONIER.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548803\\_0082](https://archive.org/details/IA41548803_0082)

A MONSIEUR CHARLES PRÉVOST

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Paris

A MONSIEUR HENRI NORMANT

Professeur de Chimie Organique à la Faculté des Sciences de Paris

A MONSIEUR MARC JULIA

Professeur de Chimie Organique Structurale à la Faculté des Sciences de Paris

qui m'ont fait le grand honneur  
de juger ce travail

*En hommage de ma respectueuse gratitude*



A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT  
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris  
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

qui m'a confié ce travail et en a toujours suivi la réalisation  
avec beaucoup d'intérêt et de bienveillance

*En témoignage de toute ma reconnaissance  
et de mon respectueux attachement*



A MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT GOUTAREL  
Maitre de Recherches au C. N. R. S.,  
Chef de Travaux Pratiques au C E S de Pharmacotechnie  
de la Faculté de Pharmacie

qui a dirigé ces recherches et m'a fait profiter journellement  
de toute son expérience en chimie végétale

*En hommage d'affectueuse reconnaissance*



A MA FEMME

A MA MÈRE

*En témoignage de ma profonde affection*

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS



C'est dans le cadre des recherches effectuées depuis de longues années au Laboratoire de Pharmacie galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, que M. le Professeur M. M. Janot nous a confié l'étude des rapports de structure existant entre les alcaloïdes indoliques de l'Iboga et du Voacanga, Apocynacées africaines.

MM. M. Janot et R. Goutarel ont découvert dans le *Voacanga africana* quatre alcaloïdes, et c'est l'étude chimique de deux d'entre eux, la voacangine et la voacamine, qui constitue principalement le sujet de ce travail.

Nous avons également isolé de l'Iboga un nouvel alcaloïde, l'iboxygaïne, dont l'étude nous a permis de proposer une nouvelle hypothèse biogénétique grâce à laquelle on peut envisager une filiation entre les alcaloïdes de l'Iboga et ceux du Voacanga.

Avant d'exposer ce travail, je tiens à adresser mes remerciements :

— à MM. H. Penau, Membre de l'Académie Nationale de Médecine ; J.-E. Lalande, Directeur du Secteur Expérimental d'Exploitation Agricole et Industrielle du Quinquina à Sérédou (Guinée Française) ; J. Renard, de Bruxelles, et R. Freel, de Libreville, qui m'ont procuré les matières premières permettant de mener à bien ces recherches ;

— à M. M. Chaigneau, Maître de Recherches au C. N. R. S., au Laboratoire de M. le Professeur P. Lebeau, grâce à qui nous avons pu réaliser les opérations de pyrolyse sous vide.

Les analyses ont été effectuées en partie dans le service des micro-analyses de l'École Polytechnique Fédérale de Zürich, par M. W. Manser, grâce à l'obligeance de M. le Professeur V. Prelog, et en partie dans le service de micro-analyse de l'UCLAF, sous la direction de M. P. Poirier, grâce à l'amabilité de M. le Professeur L. Velluz.

Les spectres U-V ont été déterminés au moyen des spectrophotomètres mis aimablement à notre disposition par M. le Professeur Y. Raoul, et les spectres I-R ont été effectués dans le service de M. le Professeur J. Guy (M. Hespel et Mme Houelle).

Que tous veuillent bien trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Je me garderai enfin d'oublier mes camarades de laboratoire : Mlles D. Van Stolk et M. Choix ; Mmes C. Conreur et D. Tuleu ; MM. J. Le Men, A. Le Hir, H. Pourrat, Maîtres de Conférences agrégés, R. Pottier, J. Poisson, Nguyen Au Cu et Khuong Huu Qui, dont le concours amical me fut très précieux.



# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES ALCALOÏDES DE L'IBOGA ET DU VOACANGA (APOCYNACÉES) (\*)

Par FRANÇOIS PERCHERON

## SOMMAIRE

Généralités et vue d'ensemble sur les Voacanga.

### *Première partie.*

Étude des alcaloïdes de l'Iboga. Ibogaïne.  
Iboxygaïne : isolement, structure.

### *Deuxième partie.*

Étude des alcaloïdes du Voacanga.  
Extraction et purification.  
Structure de la voacangine.  
Réactions effectuées sur la voacamine.

### *Troisième partie.*

Généralités sur les alcaloïdes à molécules doublées.  
Biogénèse des alcaloïdes de l'Iboga et du Voacanga.  
Interprétation des résultats : hypothèse sur la structure de la voacamine.

Partie expérimentale.

CONCLUSIONS.

BIBLIOGRAPHIE.

---

(\*) Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris pour obtenir le grade de docteur ès sciences naturelles et soutenue le 22 avril 1958 devant la Commission d'examen.

## Généralités et vue d'ensemble sur les Voacanga.

Un certain nombre d'espèces botaniques de la famille des Apocynacées sont utilisées depuis de longues années pour les hétérosides qu'elles renferment, mais c'est surtout au cours des quinze dernières années qu'ont été étudiées les Apocynacées à alcaloïdes. La découverte, puis l'utilisation thérapeutique dans l'hypertension et dans certaines affections psychiques de la réserpine, extraite d'une Apocynacée, le *Rauwolfia serpentina*, ont suscité une somme énorme de travaux qui ont abouti à l'extraction et à la détermination des structures de nombreux alcaloïdes des *Rauwolfia* et d'autres genres d'Apocynacées qui sont également à l'étude actuellement.

Bien que ce soit en 1901 que l'ibogaïne fut extraite du Tabernanthe iboga (Apocynacées), il fallut attendre une cinquantaine d'années avant que les études chimiques approfondies ne fussent entreprises sur cet alcaloïde. Ces recherches, comme nous le verrons plus loin, permirent d'établir en même temps la structure de trois alcaloïdes de l'iboga, l'ibogaïne, la tabernanthine et l'ibogamine. Une autre Apocynacée, le *Voacanga africana*, fut étudiée également en 1955 par M. M. Janot et R. Goutarel, qui isolèrent de cette espèce de nouveaux alcaloïdes, la voacangine, la voacamine, la voacorine et la vobtusine, dont la structure s'est révélée apparentée à celle de l'ibogaïne. C'est l'étude de la structure de ces alcaloïdes et plus précisément de la voacangine et de la voacamine qui fait l'objet principal de ce travail.

De plus, nous avons pu récemment isoler de l'iboga un nouvel alcaloïde, l'iboxygaïne, dont nous avons aussi entrepris l'étude structurale. Cet alcaloïde s'avère fort intéressant, car il réalise une sorte de transition entre les alcaloïdes du type de l'ibogaïne et ceux du type de la voacamine. C'est pourquoi nous commencerons l'exposé de ce travail, après un bref aperçu sur le genre Voacanga, par un rappel de l'établissement de la formule de l'ibogaïne, ce qui nous permettra d'aborder les résultats de nos expériences sur l'iboxygaïne.

Les Voacanga, voisins des Tabernamontana, Apocynacées-Plumieroidées, sont de petits arbres des régions tropicales d'Afrique et d'Océanie, dont les écorces renferment une quantité importante d'alcaloïdes.

Le genre Voacanga se distingue par de grandes fleurs, réunies en cymes au sommet des rameaux; le calice tubulaire, renfermant de nombreuses glandes intérieures, est surmonté d'une corolle hypocratériforme. Ces fleurs di-ovulées donnent de grands fruits charnus, bigeminés, renfermant de nombreuses graines.

La classification des Voacanga africains a récemment été remaniée par Pichon (1) qui a divisé ce genre en trois sections :

— la section *Streptostephanus* K. Sch., comprenant 5 espèces : *Voa-*

*canga micrantha* nov., *V. bracteata* Stapf., *V. psilocalyx* Pierre, *V. africana* Stapf., *V. Schweinfurthii* Stapf.;

— la section *Chalotia* nov., comprenant une seule espèce africaine : *Voacanga chalotiana* Pierre ;

— la section *Orchippeda* K. Sch., comprenant une seule espèce africaine : *Voacanga Thouarsii* R. et Sch. Les autres espèces de cette section, qui ne se rencontrent qu'en Océanie sont beaucoup moins bien étudiées.

Le travail qui suit a porté essentiellement sur l'extraction et la structure chimique des alcaloïdes de l'espèce *Voacanga africana*, Stapf., qu'on rencontre dans la plupart des régions tropicales d'Afrique occidentale : Sénégal, Guinée française, Côte d'Ivoire, Niger, Soudan français, etc.

Certains des alcaloïdes de cette espèce ont également été retrouvés dans d'autres espèces, en particulier dans les *Voacanga bracteata* et *Thouarsii* var. *obtusa*.

Avant que la présence d'alcaloïdes n'ait été démontrée chez cette espèce, on avait signalé de banales utilisations locales du *Voacanga africana* (Dalziel) (2).

Des essais pharmacodynamiques des alcaloïdes du *Voacanga* ont été réalisés en Belgique (J. La Barre et coll.) (33) et en France (A. Quevauviller et coll.) (34). Les études préliminaires ont montré une action cardiotonique, action manifeste surtout sur l'oreillette isolée du cœur de lapin. Par contre, les essais cliniques sur l'homme ont été assez décevants et il est permis de penser qu'il ne s'agit pas là d'une action cardiotonique au sens propre du terme ; des travaux sont en cours afin de préciser le mode d'action de ces alcaloïdes.

La partie de la plante la plus riche en alcaloïdes est constituée par les écorces (de tronc et de racines) et c'est sur ces écorces que nous avons pratiqué toutes nos extractions d'alcaloïdes en vue de l'étude de leur structure.

## PREMIÈRE PARTIE

### Étude des alcaloïdes de l'Iboga.

Au moment où nous avons commencé nos recherches, quatre alcaloïdes avaient été extraits du Tabernanthe iboga, l'ibogaïne, l'ibogamine et la tabernanthine, ainsi que l'ibolutéine, produit d'oxydation de l'ibogaïne.

**Structure de l'ibogaïne.** — L'ibogaïne, alcaloïde cristallisé, de formule brute  $C_{20}H_{26}ON_2$ , isolé simultanément en 1901 par Dybowski et Landrin d'une part et par Haller et Heckel d'autre part, répond, d'après

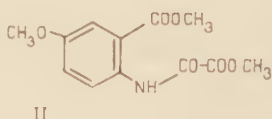
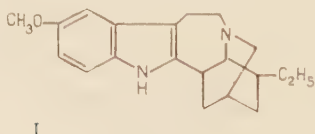
les travaux de M. M. Janot et R. Goutarel (3) complétés par ceux de W. I. Taylor (4, 35 et 36) à la structure ci-dessous I.

Cette formule, comme nous le verrons plus loin, doit pouvoir être considérée comme définitive.

Les recherches initiales, dues à Delourme-Houdé (5) et Raymond Hamet (6) avaient laissé entrevoir la présence d'un noyau indolique et d'un groupement méthoxy.

Une étude approfondie de l'ibogaïne fut entreprise en 1951 par R. Goutarel (7) et M. M. Janot (3). Ces auteurs apportèrent pour sa structure les arguments suivants :

L'oxydation permanganique selon la technique de Breitschneider, conduit à un acide méthoxy-4 N-oxalylanthranilique, isolé sous forme de son ester diméthylque II, ce qui apporte la preuve de la présence du noyau indolique et confirme l'existence, dans la molécule d'ibogaïne, d'un groupement méthoxy et d'un hydrogène actif, comme le laissaient prévoir les analyses et le spectre U.-V. (3).

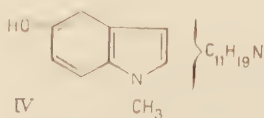
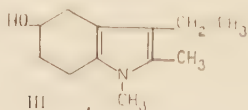


L'étude de la fusion potassique de l'ibogaïne fut très fructueuse ; un certain nombre de produits de dégradation furent obtenus :

1° Dans les fractions fixes un dérivé indolique neutre, le diméthyl-1,2 éthyl-3 hydroxy-5 indole III, obtenu par Schlittler et ses collaborateurs (8) et retrouvé par R. Goutarel (7).

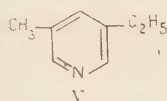
2° Une base fixe, possédant la même formule brute que l'ibogaïne, isolée sous forme de chlorhydrate et dénommée *allo-ibogaïne*, dans laquelle on trouve non plus un groupement méthoxy, mais une fonction phénol et un groupement N-CH<sub>3</sub>. Il y a transposition du type bétainique du CH<sub>3</sub>, du noyau aromatique sur l'azote indolique IV.

3° Enfin, dans les fractions volatiles, une pyridine substituée, la  $\beta\beta'$ -méthyl-éthyl pyridine V.



La structure de cette dernière fut établie par l'étude de son spectre U.-V., par son oxydation en acide méthyl-5 nicotinique et enfin confirmée par synthèse. Elle donne un chlorhydrate et un picrate cristallisés. Il faut remarquer que cette pyridine et l'indole substitué sont obtenus

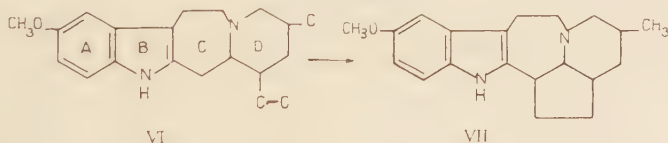
avec un bon rendement et en proportions se correspondant à peu près quantitativement. Ces deux fragments représentent à eux deux l'ensemble des atomes de carbone, d'azote et d'oxygène de la molécule d'ibogaïne (7 *bis*).



D'autre part, l'oxydation chromique, qui porte classiquement sur la double liaison  $\alpha$ - $\beta$  de l'indole, donne un diacide en  $C_{13}$ , isolé sous forme de son ester diméthylïque de formule  $C_{15}H_{25}O_4N_2$ . Ce diacide représente la partie alicyclique de la molécule qui est doublement liée au reste indolique.

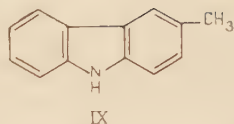
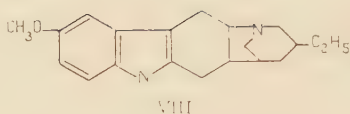
La dégradation d'Hofmann, appliquée à l'ibogaïne, a conduit à l'isolement de la des-N-méthyl ibogaïne, dont le spectre U.-V. montre la présence d'une double liaison conjuguée au chromophore indolique, double liaison hydrogénable en présence de platine. L'atome d'azote basique doit se trouver dans un cycle heptatomique et n'est séparé du chromophore indolique que par deux atomes de carbone position dite « tryptamine »).

Ces divers résultats conduisaient R. Goutarel, en 1954, à admettre la présence dans la molécule de l'ibogaïne des 4 cycles A, B, C, D, VI et à proposer la formule de travail VII à 5 cycles, formule qui tient compte des résultats mentionnés ci-dessus et également de la présence d'un groupe C —  $CH_3$  dosable par la méthode de Kuhn-Roth.



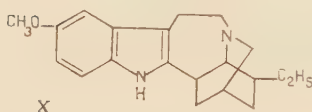
Par la suite, Sir R. Robinson, sans préjuger de la position du 5<sup>e</sup> cycle, proposa une formule pour une « dihydroibogaïne » hypothétique.

En 1957, nous avons, en collaboration avec R. Goutarel, J. Wolfahrt et M. M. Janot (9), obtenu par oxydation chromique de l'ibogaïne par la méthode de Kuhn-Roth modifiée selon P. Karrer et ses collaborateurs (10), outre de l'acide acétique, de l'acide propionique : ces deux acides furent caractérisés d'une part, par chromatographie sur papier, d'autre part, par spectrographie infra-rouge de leurs sels de potassium (11). Ceci démontrait la présence dans l'ibogaïne, non pas d'un groupement C —  $CH_3$ , mais bien d'une chaîne C —  $CH_2CH_3$ . Ce résultat nous conduisit à proposer pour l'ibogaïne la formule VIII, en cyclisant la « dihydroibogaïne » de Robinson en position carbazolique, formule basée d'autre part sur l'obtention, dans la distillation de l'ibogamine sur poudre de zinc, de  $\beta$ - $\beta$ -méthyl-éthyl-pyridine et de méthyl-3 carbazole IX.



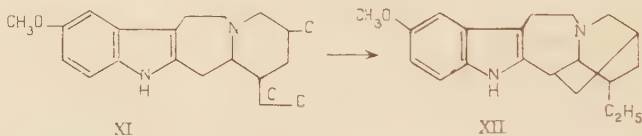
Il fallait admettre alors que ce méthyl-3 carbazole prenait naissance, comme dans la dégradation de la strychnine (Robinson), par migration du groupement méthyle venant se placer, sur le carbazole, en position « para » par rapport à l'azote indolique.

En même temps une équipe de chercheurs américains dirigée par W. I. Taylor, reprenait le problème et établissait, par une remarquable série d'expériences, la formule suivante X.



On voit que cette formule, comme celle de R. Goutarel, présente un hétérocycle azoté heptatomique, juxtaposé au noyau indole; le 5<sup>e</sup> cycle est formé au moyen du groupement méthyle du cycle pipéridinique, qui vient se lier au

carbone en  $\beta$  de l'azote basique sur le cycle heptatomique, comme le montrent les formules ci-dessous :



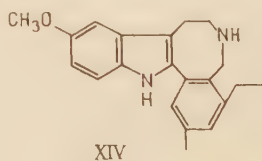
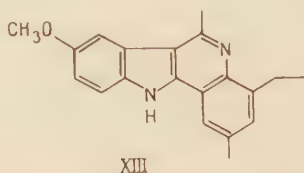
Les principales expériences qui ont conduit Taylor à cette formule sont les suivantes :

1<sup>o</sup> La déshydrogénation sélénée de l'ibogaïne, fournit, en plus de substances huileuses, deux produits cristallisés isolés par chromatographie :

a) une *indoloquinoléine*, appelée « produit basique de déshydrogénation », de formule brute  $C_{20}H_{22}ON_2$  XIII, possédant 1 méthoxy et plus de deux groupements C-alkyle.

Ce produit a pu être préparé par synthèse ;

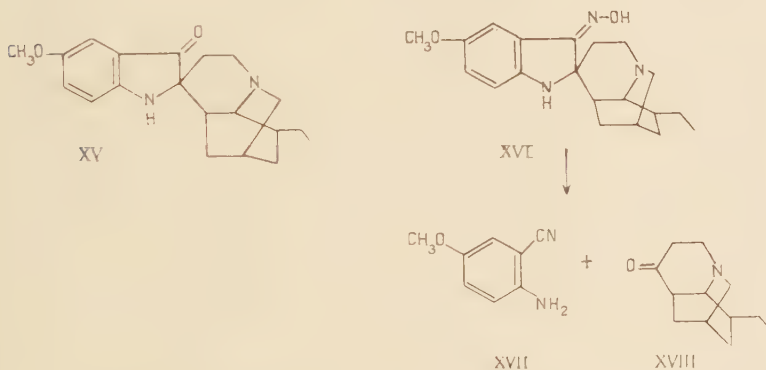
b) un produit moins basique, une *indolobenzazépine*, de formule brute  $C_{20}H_{22}ON_2$  (XIV) possédant un méthoxy et plus d'un groupement C-alkyle ; de plus, l'atome d'azote basique est secondaire.



Il est remarquable de constater que ces deux produits de déshydrogénation possèdent chacun tous les atomes de carbone, d'azote et d'oxygène de la molécule d'ibogaïne ;

2° La dégradation de l'ibolutéine XV fut également très démonstrative. On sait que l'ibolutéine est un pseudo-indoxyle substitué qu'on peut obtenir à partir de l'ibogaïne par oxydation catalytique suivie d'une réduction et d'un réarrangement du type benzylique : elle pré-existe vraisemblablement dans la plante, où elle pourrait dériver de l'ibogaïne par un mécanisme d'oxydation enzymatique (37).

Les chercheurs américains ont préparé l'oxime de cette ibolutéine XVI ; cette oxime est tosylée dans la pyridine, puis, par une transposition de Beckmann, conduit d'une part à un méthoxy-anthranilonitrile, d'autre part à un dérivé cétonique tricyclique, une isoquinuclidone, selon le schéma ci-dessous :



Le méthoxy-anthranilonitrile XVII fut identifié par son dérivé N-acétylé.

L'isoquinuclidone XVIII se révèle au spectre infra-rouge comme possédant une cétone appartenant à un cycle hexatomique.

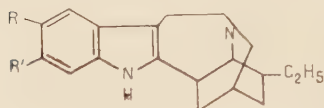
Ceci apporte la preuve de la présence d'un cycle heptatomique dans la formule de l'ibogaïne : lors du réarrangement qui aboutit à la formation de l'ibolutéine, il y a réduction de cycle et création d'un dérivé « spiro » sur le carbone en  $\alpha$  de l'azote indolique.

De plus, cette isoquinuclidone, dégradée suivant la méthode de Von Braun puis réduite et soumise à une déshydrogénation sélénée, conduit à une méthyl-éthyl-quinoléine, ce qui élucide complètement la structure de la fraction non indolique de la molécule.

**Structure des autres alcaloïdes de l'iboga.** Les mêmes réactions ont été effectuées par Taylor sur la tabernanthine et sur l'ibogamine : leurs résultats ont confirmé les structures de ces deux alcaloïdes proposées par R. Goutarel, la tabernanthine étant un isomère de l'ibogaïne,

le groupement méthoxy se trouvant fixé sur le carbone 6 du noyau indolique tandis que l'ibogamine est la déméthoxy ibogaïne.

En résumé, nous pouvons écrire les formules des trois principaux alcaloïdes de l'Iboga de la façon suivante :



|               |                         |                        |
|---------------|-------------------------|------------------------|
| Ibogaïne      | : R = CH <sub>3</sub> O | R' = H                 |
| Tabernanthine | : R = H                 | R' = CH <sub>3</sub> O |
| Ibogamine     | : R = H                 | R' = H                 |

**Etude de l'iboxygaïne, extraction et structure.** — Nous avons eu récemment l'occasion d'étudier les racines d'un Iboga originaire du Gabon. Alors qu'habituellement l'Iboga ne dépasse pas la taille d'un arbuste, il s'agissait là d'un sujet de la taille d'un arbre, provenant d'une ancienne plantation.

Les alcaloïdes ont été extraits des écorces de racines : après lixiviation alcoolique, concentration du percolat, par traitement à l'acétate d'éthyle en milieu alcalin (carbonate de sodium), on obtient les bases totales. Un premier fractionnement est réalisé en extrayant cette solution par de l'acide acétique qui entraîne les bases fortes sous forme d'acétates. L'agitation de cette solution avec de l'éther, en milieu ammoniacal, permet d'obtenir les alcaloïdes sous forme de bases (rendement 4,7 p. 100). Ces alcaloïdes, mis en solution benzénique, ont été chromatographiés sur alumine. L'élution par le benzène conduit aux alcaloïdes connus : ibogaïne, ibogamine et tabernanthine. Les fractions éluées ensuite par l'éther laissent cristalliser, lors de leur concentration, un nouvel alcaloïde qui a reçu le nom d'iboxygaïne (rendement : 0,26 p. 100) (12).

L'iboxygaïne,  $F : 234^{\circ} (\alpha)_D - 5^{\circ}$  (chloroforme), est une base peu soluble dans l'éther, le benzène, le méthanol. On l'obtient cristallisée en aiguilles blanches dans l'acétate d'éthyle. Cet alcaloïde répond à la formule brute  $C_{20}H_{26}O_2N_2$  et l'on peut y déceler la présence d'un groupement  $OCH_3$  ainsi que celle de deux hydrogènes mobiles : il ne diffère de l'ibogaïne que par la présence d'un oxygène en plus. Son  $pK$ , égal à 7,32, est celui d'une base relativement forte.

Le spectre ultra-violet de l'iboxygaïne est superposable à ceux des dérivés du méthoxy-5 indole : max. 228  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  4,46) et 288  $m\mu$  ( $\log \epsilon$  4,0). Son spectre infra-rouge ( $n^{\circ}$  1) présente, comme celui de l'ibogaïne, les bandes correspondant au benzène trisubstitué (vers 6,1-6,3  $\mu$  et 12-13  $\mu$ ). On y trouve

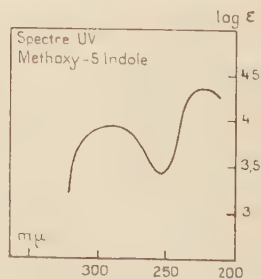


Fig. 1.

dans la région de 3,2 à 3,6  $\mu$ , une large bande correspondant à la vibration OH.

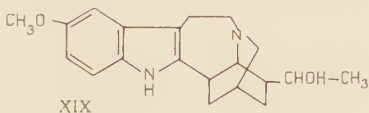
La méthode de Kuhn-Roth permet de mettre en évidence la présence d'un groupe C — CH<sub>3</sub> et, fait assez rare, le résultat du dosage correspond exactement à la théorie, ce qui laisse supposer une chaîne facilement oxydable. En outre, la chromatographie sur papier des acides volatils obtenus dans l'oxydation chromique montre la présence du seul acide acétique, ce qui élimine la possibilité d'une chaîne éthyle dans la molécule.

L'oxydation de l'iboxygaïne selon la méthode d'Oppenauer conduit à une cétone dont le spectre infra-rouge (n° 2) présente une bande C = O à 5,9  $\mu$ . Cette vibration peut correspondre soit à une cétone faisant partie d'un cycle hexa ou hepta-atomique, soit à une cétone aliphatique. Le second atome d'oxygène de l'iboxygaïne appartient donc à un hydroxyle alcoolique secondaire.

L'oxydation par l'iode en milieu alcalin donne naissance à de l'iodoforme, réaction qui implique la présence de l'enchaînement C — CHO — CH<sub>3</sub>.

L'iboxygaïne ne possède pas de double liaison hydrogénable en solution alcoolique, en présence de platine réduit.

Ces résultats permettent d'envisager pour l'iboxygaïne la formule XIX qui ne diffère de celle de l'ibogaïne que par la présence de la fonction alcool secondaire



sur la chaîne latérale. Malheureusement, nous n'avons pu réussir jusqu'à maintenant à passer de l'iboxygaïne à l'ibogaïne, malgré les essais suivants :

1° Par action du chlorure de l'acide *p*-toluène sulfonique, dans la pyridine l'iboxygaïne conduit à un composé ayant les caractères, non d'un ester, mais d'un sel d'ammonium quaternaire : ce tosylate, C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S, cristallise directement dans la pyridine, en quelques minutes, en aiguilles blanches (F : 257°) ( $\alpha$ )<sub>D</sub> — 30° (alcool *c* = 0,5) solubles dans l'eau, insolubles dans l'éther et le chloroforme. La base ne peut que très difficilement être extraite par le chloroforme, après alcalinisation de la solution aqueuse par la soude. D'autres arguments plaident également en faveur d'un ammonium quaternaire :

— Le titrage potentiométrique montre que la base de ce tosylate se comporte comme une base très forte (pas de *pK*).

— La solution aqueuse de tosylate, additionnée d'iodure de sodium, donne un précipité d'iodure de la base quaternaire.

— L'ion « tosylo » est caractérisé par les bandes d'absorption dans l'infra-rouge à 8,56 ; 8,95 ; 9,71 ; 9,94  $\mu$  (spectre I.-R. n° 3).

— Par passage sur une colonne de résine échangeuse de cations

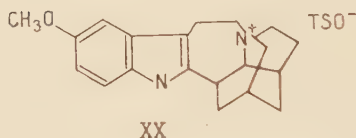
(I.-R. — 120), on peut identifier dans l'effluent l'acide *p*-toluène sulfonique.

— Par passage de la solution de tosylate sur une colonne de résine échangeuse d'anions (I. R. A. — 410), en cycle chlorure, l'effluent se révèle être non plus un tosylate, mais un chlorure.

Une réaction semblable a été signalée dans la combinaison du chlorure d'acide *p*-toluène sulfonique avec le réserpate de méthyle (13). Elle est considérée comme une élimination concertée de l'ion « tosylo » par quaternisation de l'atome d'azote basique tertiaire, selon le schéma ci-dessous :



Dans le cas de l'iboxygaïne, on peut difficilement imaginer que la quaternisation se fasse par l'intermédiaire de l'hydroxyle alcoolique, ce qui impliquerait la formation d'un cycle tétratomique. Il est beaucoup plus vraisemblable que le groupe méthyle de l'iboxygaïne participe par transposition à la formation d'un cycle pentatomique conduisant à la formule XX.



Cette formule est d'ailleurs très facile à construire avec les modèles moléculaires. Cette hypothèse semble trouver confirmation dans le fait que, par la méthode de Kuhn-Roth, un seul groupe  $\text{C} - \text{CH}_3$  est difficilement dosable dans le tosylate

d'iboxygaïne. Ce groupe  $\text{C} - \text{CH}_3$  correspond vraisemblablement à celui de l'ion tosylo, ce qui postule la disparition du groupe  $\text{C} - \text{CH}_3$  de l'iboxygaïne.

Pensant au début avoir affaire à un ester tosylique, nous avons tenté de réduire ce tosylate par l'hydrogène en présence de nickel de Raney, mais cette expérience fut sans résultat, ce qui est bien en accord avec la structure de sel d'ammonium quaternaire dont nous venons de parler.

2° Dans l'espoir de repasser à l'iboxygaïne ou à un isomère, nous avons réduit la cétone obtenue dans la réaction d'Oppenauer, par le borohydrure de potassium. Cette réaction nous a conduit à un corps à fonction alcool, mais différent de l'iboxygaïne. Ceci devrait nous permettre d'étudier la stéréochimie de la chaîne latérale de cette iboxygaïne et ses rapports avec la chaîne latérale de l'ibogaïne.

3° La réduction de la cétone selon la méthode de Wolff-Kischner, qui aurait dû conduire à l'ibogaïne ou à un isomère, nous a conduit à

un alcool qui s'avère être identique à celui obtenu dans la réduction par le borohydrure (spectre I.-R., n° 4). Pour l'instant, nous n'avons pas trouvé d'explication à ce résultat et nous avons l'intention de reprendre plus tard l'étude de ce problème.

Compte tenu de ces différents résultats, nous proposons donc pour l'iboxygaïne la formule de travail indiquée précédemment (XIX).

Signalons que très récemment (35) W. I. Taylor et ses collaborateurs ont isolé de l'Iboga un alcaloïde nommé kimvuline, qui est certainement très voisin de l'iboxygaïne et répond à la même formule brute.

## DEUXIÈME PARTIE

### Étude des alcaloïdes du « *Voacanga africana* ».

Au moment où nous avons commencé nos recherches sur la structure des alcaloïdes des *Voacanga*, cinq alcaloïdes avaient été signalés chez ces Apocynacées : voacamine et vobtusine (14), voacangine (15), voacordine (16) et voacaminine (17). Les quatre premiers ont été découverts par M. M. Janot et Goutarel, alors que le cinquième, la voacaminine, décrit par J. La Barre et ses collaborateurs, semble encore assez mal individualisé et peut sans doute être considéré comme un mélange de voacamine et de voacordine.

Signalons que J. La Barre et L. Gillo ont également extrait du *Voacanga africana* deux alcaloïdes : l'un, appelé par ces auteurs voacanginine (18), n'est autre que la voacamine et dans ce cas, si l'on respecte l'antériorité, seul le nom de voacamine doit subsister ; l'autre, appelé voacaline (19), est très vraisemblablement identique à la voacordine.

Très récemment, à la fin de 1957, deux nouveaux alcaloïdes ont été extraits du *Voacanga africana* par U. Renner (20) : la voacamidine, qui est un isomère de la voacamine et la voacristine, pour laquelle l'auteur hésite encore entre deux formules brutes possibles.

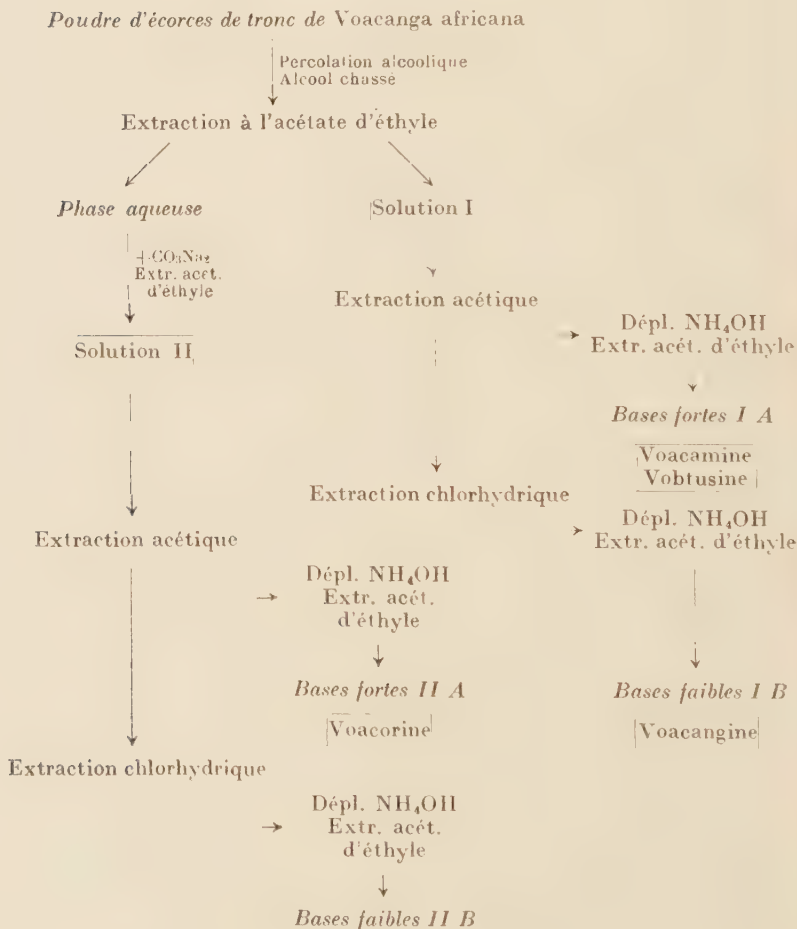
..

#### *Extraction des alcaloïdes des écorces de « Voacanga africana ».*

Nos extractions furent effectuées sur des écorces de racines et sur des écorces de troncs de *Voacanga africana* récoltées dans la région de Seredou (Guinée Française).

Nous avons utilisé une technique d'extraction par lixiviation de la poudre d'écorces par l'alcool à 70°. Après distillation de l'alcool sous pression réduite, nous avons extrait les alcaloïdes du percolat par l'acétate d'éthyle. Un fractionnement convenable, dont le détail figure dans la partie expérimentale de ce travail, nous a permis de séparer ces alcaloïdes en 4 groupes, selon leur basicité.

### SCHÉMA D'EXTRACTION



Le tableau ci-dessous indique les rendements obtenus respectivement à partir d'écorces de racines et d'écorces de troncs de *Voacanga africana*.

|                          | Poids de bases brutes extraites en g/kg |                   |
|--------------------------|-----------------------------------------|-------------------|
|                          | Écorces de racines                      | Écorces de troncs |
| Bases fortes I A . . .   | 46,5                                    | 9,89              |
| Bases faibles I B . . .  | 10,7                                    | 1,93              |
| Bases fortes II A . . .  | 33,7                                    | 27,20             |
| Bases faibles II B . . . | 0,8                                     | 0,19              |
| Total . . . . .          | 91,7                                    | 39,21             |

Cette méthode d'extraction nous a conduit à des bases brutes, amorphes. Après ce premier fractionnement, il est nécessaire de purifier chacune des fractions obtenues, par chromatographie et recristallisation, pour obtenir les alcaloïdes purs ; le détail des purifications figure dans la partie expérimentale.

On isolera ainsi :

- à partir des bases fortes I A : *voacamine* et *vobtusine* ;
- à partir des bases faibles I B : *voacangine* ;
- à partir des bases fortes II A : *voacamine* et *voacorine* ;
- les bases faibles II B, obtenues en très petite quantité, n'ont pas encore été étudiées.

**Étude de la voacangine.** La voacangine découverte en 1955 par M. M. Janot et R. Goutarel (15) est un alcaloïde indolique cristallisant dans le méthanol en longues aiguilles blanches.

L'analyse élémentaire et la détermination du poids moléculaire conduisent à lui attribuer une formule brute en  $C_{22}H_{28}O_3N_2$ .

Ses constantes physiques sont les suivantes :  $F : 137^{\circ}\text{--}138^{\circ} (\alpha)_D - 42^{\circ}$  (chloroforme,  $c = 1$ ). Son  $pK = 5,77$ , est celui d'une base faible.

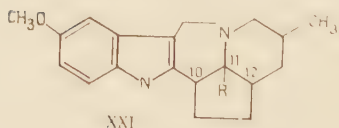
Le spectre U.-V. correspond à celui d'un méthoxy-5 indole (type ibogaïne), avec des maximums à  $225\text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 4,43$ ) et  $287\text{ m}\mu$  ( $\log \varepsilon = 3,97$ ). Le spectre I.-R. présente une forte bande ester vers  $5,9\text{ }\mu$  et, dans la région de  $12$  à  $12,4\text{ }\mu$ , les bandes du benzène trisubstitué I, 2, 4 ( $n^{\circ} 5$ ).

L'analyse des groupements fonctionnels montre que la voacangine possède deux groupements méthoxy et un hydrogène mobile, mais ne renferme pas de groupement méthyl-imine. Le dosage par la méthode de Kuhn-Roth indique la présence d'un seul groupe  $C - CH_3$ .

La fusion potassique de la voacangine, comme celle de l'ibogaïne, a conduit d'une part à la  $\beta$ - $\beta'$ -méthyl-éthyl-pyridine et à un composé indolique hydroxylé en 5. La saponification par la potasse méthanolique (21) apporte des éclaircissements sur la structure de cet alcaloïde ; au lieu d'obtenir, comme on pouvait le prévoir, une substance acide, l'acide voacangique, on obtient une base, qui, d'après les constantes physiques et les analyses, n'est autre que l'ibogaïne, alcaloïde d'une autre Apocynacée, l'iboga, répondant, comme cela a été indiqué précédemment, à la formule brute  $C_{20}H_{26}ON_2$  :  $F : 150^0-151^0 (\alpha)_D = - 50^0$  (éthanol). Les spectres ultra-violet et infra-rouge (n° 6) sont superposables à ceux de l'ibogaïne. En particulier, le spectre infra-rouge montre que la bande ester à  $5,9 \mu$  a disparu et le dosage ne révèle plus qu'un seul des deux groupements méthoxy.

Pour que cette saponification conduise à l'ibogaïne, il faut admettre que l'acide voacangique formé initialement lors de la réaction avec la potasse, se décarboxyle très aisément quand on acidifie le milieu réactionnel avec de l'acide chlorhydrique et ceci dans des conditions opératoires très douces (température du bain-marie).

On a donc, dans cette saponification suivie de décarboxylation, perte de  $-\text{COOCH}_3$  et, par conséquent, la voacangine est une carbométhoxy-ibogaïne. La fonction ester méthylique doit être fixée sur la molécule d'ibogaïne en une position qui permette une décarboxylation facile de l'acide voacangique.



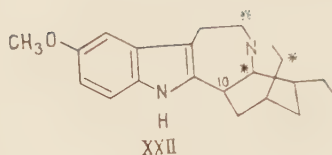
M. M. Janot et R. Goutarel, admettant pour l'ibogaïne la formule de travail XXI ( $R = H$ ), proposaient pour la voacangine cette même formule ( $R = \text{COOCH}_3$ ), où la fonction ester méthylique était placée sur le carbone 11, sans cependant exclure les carbones 10 et 12.

Le carbone 11 est en effet déjà trisubstitué dans l'ibogaïne, ce qui faciliterait la décarboxylation mentionnée ci-dessus et la position en  $\alpha$  de l'azote basique pourrait expliquer le fait que la voacangine est une base faible ( $pK = 5,77$ ), alors que l'ibogaïne est une base plus forte ( $pK = 8,05$ ). Tel était l'état du sujet lorsque nous avons commencé nos recherches.

Comme les travaux de W. I. Taylor l'ont récemment prouvé (24 et 30) cette formule est à modifier quant au cinquième cycle, sans que ceci ne fixe avec certitude la position de la fonction ester.

Nous avons constaté que la voacangine, comme l'ibogaïne, possède une chaîne  $C - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$  et non un groupe  $C - \text{CH}_3$  ; l'oxydation selon la méthode de Kuhn-Roth modifiée par Karrer, donne en effet un mélange d'acide acétique et d'acide propionique, acides que

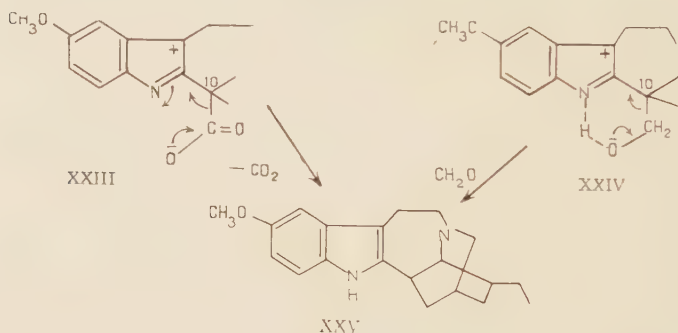




En effet, si l'un de ces atomes de carbone était porteur de la fonction  $\text{—CH}_2\text{OH}$ , la dégradation d'Hofmann devrait conduire à un composé carbonylé. Or, dans cette réaction, nous avons obtenu une très petite quantité d'une substance

huileuse, dont le chlorhydrate est cristallisé et dont le spectre I.-R. ne montre pas de bande  $\text{C}=\text{O}$  (n° 9).

La position la plus probable pour la fonction ester de la voacangine est en définitive le carbone 10. Cette position permet d'expliquer le facile passage de l'acide voacangique ou du voacangol à l'ibogaïne XXV, en considérant leur formule indolique sous la forme tautomère :



En milieu acide, l'acide voacangique XXIII peut perdre son carboxyle sous forme de gaz carbonique, la forme indolique tautomère facilitant le déplacement des charges électriques, ce qui tend à l'élimination de ce  $\text{CO}_2$ . De même, dans le voacangol, l'azote indolique (forme tautomère XXIV), peut s'engager dans une liaison hydrogène avec l'hydroxyle alcoolique. Ceci réalise, comme on peut le voir aisément au moyen des modèles moléculaires, un cycle hexagonal pratiquement plan, qui permet un transfert circulaire d'électrons, ce qui facilite l'élimination d'une molécule d'aldéhyde formique par simple chauffage (22).

Signalons que cette position du carboxyle, sur l'atome de carbone 10, est la même que celle du carboxyle dans les dérivés de synthèse obtenus par Hahn (24) en condensant la tryptamine avec des acides cétoniques, dérivés qui se décarboxylent particulièrement facilement.

Nous avons de plus effectué l'oxydation catalytique de la voacangine selon la technique de Witkop (26) dans l'espoir de préciser davantage l'emplacement du groupement ester (notre but était d'obtenir l'isoquinclidone correspondante et de voir s'il était possible d'en préparer un dérivé benzylidénique). Par oxydation par l'oxygène en présence de

platine suivie de la réduction catalytique par l'hydrogène, nous avons obtenu une substance cristallisée,  $F : 254^{\circ} (\alpha)_D - 45$  (chloroforme,  $c = 1$ ). Sa formule brute peut correspondre à l'hydroxy-indolénine de la voacangine,  $C_{22}H_{28}O_4N_2$  XXVII, provenant de la réduction de l'hydroperoxyde XXVI formé tout d'abord et son spectre I.-R. montre vers  $6,1 \mu$  une forte bande qui peut être celle correspondant à la vibration  $C = N$  de la forme tautomère indolique (spectre I.-R., n° 10).

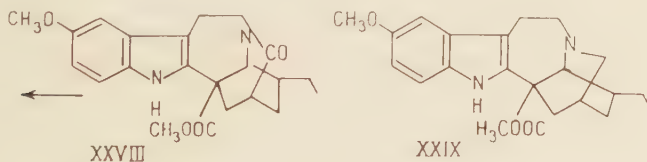


Nous n'avons pu réaliser la transposition de cette hydroxy-indolénine en l'ibolutéine correspondante, ni par chauffage en milieu alcalin, ni par passage sur une colonne d'alumine (transposition benzylique). Peut-être faut-il penser à une action stabilisante du groupement ester qui empêcherait la transposition.

Comme d'après l'analyse la formule brute de ce dérivé peut aussi correspondre à  $C_{22}H_{26}O_4N_2$ , il est permis également de penser qu'il s'agit de la lactame provenant de l'oxydation du pont  $CH_2$  voisin de l'azote basique XXVIII.

En effet, la bande d'absorption I.-R. à  $6,1 \mu$  peut aussi correspondre à la vibration  $CO - N$ . Dans ce cas, il faut alors admettre que la voacangine ne subit pas le processus d'oxydation catalytique de la même manière que l'ibogaïne (influence du groupement ester ?).

Ces diverses réactions et leur interprétation nous conduisent à proposer pour la voacangine la formule XXIX.



Au cours de la rédaction de ce travail, W. I. Taylor (36) a publié la même formule pour la voacangine et explique de la même manière la facile décarboxylation de l'acide voacangique.

**Étude de la voacamine.** — La voacamine se présente sous forme d'aiguilles blanches, solubles dans le chloroforme, le chlorure de méthyle, l'acétone, peu solubles dans le méthanol et l'éthanol.

Elle fond à  $223^{\circ}$  (corrigé, en capillaire scellé sous vide). En réalité,

il s'agit, non d'une fusion simple, mais d'une décomposition thermique avec dégagement d'une forte odeur aminée. Elle est lévogyre :  $(\alpha)_D = -52^\circ$  (chloroforme,  $c = 1$ ).

Le spectre ultra-violet de la voacamine est du type méthoxy-5 indole, avec deux maximums à 225 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,59$ ) et 295 m $\mu$  ( $\log \epsilon = 4,16$ ).

Le spectre infra-rouge de cet alcaloïde n $^\circ$  11 en suspension dans le muiol, présente deux fortes bandes C = O entre 5,8 et 5,9  $\mu$ ; ces bandes, qui correspondent à deux groupements esters, se fondent en une seule quand le produit est en solution dans le tétrachlorure de carbone. La voacamine répond à la formule brute  $C_{45}H_{56}O_6N_4$ . L'analyse des groupements fonctionnels révèle : 3OCH $_3$ , 1N — CH $_3$ , 2C — CH $_3$  et 4 « H ».

Le dosage potentiométrique indique un poids moléculaire de 734 (calc. : 748,9) avec deux atomes d'azote basiques, de  $pK$  respectifs 5,45 et 7,14.

En outre, cet alcaloïde est homogène à la chromatographie et à l'électrophorèse sur papier.

**Réactions effectuées sur la voacamine.** — La saponification de la voacamine par la potasse méthanolique conduit à un sel de potassium que nous appellerons « sel dipotassique de l'acide voacamique » de formule brute  $C_{43}H_{52}O_6N_4K_2$ , dont le spectre I.-R. (n $^\circ$  12) présente une bande COO $^-$  dans la région de 6,3  $\mu$ .

Ce sel de potassium, dissous dans l'acide chlorhydrique 2N, donne naissance à de l'acide voacamique qui se décarboxyle vers 80 $^\circ$ , laissant un produit amphotère que nous avons pu isoler sous forme de chlorhydrate cristallisé, répondant à la formule brute  $C_{42}H_{50}O_3N_4 \cdot 2ClH$ , ne possédant plus qu'un seul groupement méthoxy et conservant encore un groupement N — CH $_3$ . Nous appelons ce produit « chlorhydrate de l'acide voacamique décarboxylé » ou chlorhydrate d'acide voacamine monocarboxylique. Le bilan de cette réaction, à partir de l'acide voacamique, indique le départ des éléments de 1CO $_2$  et de 1OH $_2$ .

On a donc, à partir de la voacamine, une perte de deux esters méthyliques, l'un des carboxyles étant facilement éliminé en milieu acide, comme c'est le cas pour la voacangine. Le spectre ultra-violet du chlorhydrate d'acide voacamique décarboxylé reste identique à celui de la voacamine, ce qui indique que ce dérivé possède toujours le même chromophore méthoxy-5 indole.

Nous avons d'autre part tenté de revenir en arrière et de méthyliser ces dérivés obtenus dans la saponification.

a) Le sel dipotassique de l'acide voacamique est méthylé par ébullition dans le méthanol saturé d'acide chlorhydrique gazeux et l'on peut

obtenir un dérivé cristallisé, possédant deux groupements méthoxy.

b Le chlorhydrate de l'acide voacamique décarboxylé, soumis à une méthylation dans les mêmes conditions, conduit également à ce dérivé cristallisé, possédant deux groupements méthoxy.

Le produit de ces deux méthylations possède le même spectre d'absorption I.-R., qui présente une bande ester vers  $5,8\mu$  (spectre n° 13).

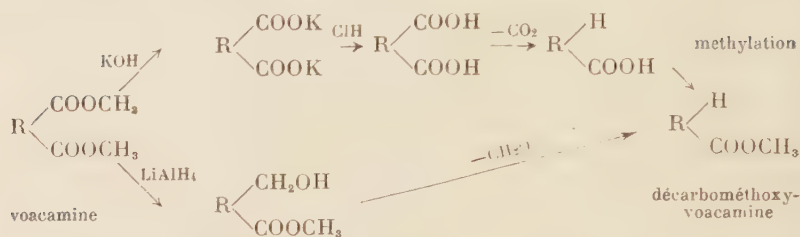
L'étude de ces réactions de saponification et de méthylation appelle quelques commentaires :

Le spectre I.-R. (n° 14) du chlorhydrate de l'acide voacamique décarboxylé présente vers  $5,9\mu$  une bande  $C=O$ , qui peut correspondre à la vibration carbonyle d'une  $\delta$  lactone. C'est ce que nous avons d'abord supposé, vu le bilan de la réaction de saponification-décarboxylation, la molécule d'eau perdue provenant de la formation de cette lactone entre un  $-COOH$  et une fonction alcool. Or, le fait qu'on peut réaliser une méthylation de ce produit en milieu acide doit faire abandonner l'hypothèse d'une lactone. On peut dès lors envisager une élimination d'eau entre deux molécules de voacamine, pour donner un composé du type anhydride, ou encore qu'il existe entre deux molécules des interactions entre les groupements  $-COO^-$  et les azotes basiques. En effet, il est permis également de penser que la bande I.-R. à  $5,9\mu$  correspond à un acide.

D'autre part, signalons que la détermination du poids moléculaire de cet acide voacamine-monocarboxylique indiquait un poids moléculaire d'environ 1 500, ce qui conviendrait pour une structure doublée, en tenant compte du fait que la détermination est assez imprécise pour des poids moléculaires de cet ordre de grandeur.

Nous avons tenté d'éliminer les groupements ester méthylique de la voacamine par *réduction* de celle-ci au moyen de l'hydruide d'aluminium-lithium. Au lieu de l'alcool ou dialcool attendu, nous avons obtenu un produit correspondant à la décarbométhoxy-voacamine, de formule brute  $C_{43}H_{54}O_4N_4$ , possédant encore deux groupements méthoxy (spectre I.-R., n° 13).  $\bar{\nu}$  :  $2150-2250$  ( $\alpha$ )<sub>D</sub> =  $-39$  (chloroforme,  $c = 1,5$ ). Deux réactions ont lieu successivement : l'un des groupements ester est réduit et transformé en alcool primaire, qui perd ensuite très rapidement, à la température du bain-marie, une molécule de formaldéhyde. On retrouve là encore la même labilité de la fonction alcool primaire que dans le voacangol. Une seule fonction ester est touchée dans cette réduction et il s'agit du même groupement ester que celui qui est éliminé lors de la saponification suivie de décarboxylation ; en effet, la décarbométhoxy-voacamine est la même substance que celle obtenue quand on méthyle le voacaminat de potassium ou le chlorhydrate d'acide voacamique décarboxylé.

Le schéma suivant rend compte de ces expériences :



LA FUSION POTASSIQUE DE LA VOACAMINE, réalisée en chauffant cet alcaloïde avec de la potasse à 330°-350° nous a permis d'isoler quelques produits de dégradation intéressants :

1° Dans la fraction volatile, nous avons pu séparer :

— de la  $\beta$ - $\beta'$ -méthyl-éthyl-pyridine, caractérisée sous forme de picrate  $C_8H_{11}N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$ , F : 192°. C'est la même pyridine que celle obtenue par R. Goutarel dans la fusion potassique de l'ibogaïne (7) ;

— de la triméthylamine  $(CH_3)_3N$ , caractérisée elle aussi sous forme de picrate  $C_3H_9N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$ , F : 223° ;

une partie neutre d'odeur indolique, non cristallisée,

2° Dans la fraction fixe, après passage en milieu ammoniacal, nous avons obtenu :

— une base forte, que nous avons isolée sous forme de chlorhydrate, en très petite quantité. Son spectre U.-V., en milieu neutre et en milieu alcalin, montre que cette base possède le chromophore d'un hydroxy-5 indole, chromophore identique à celui de l'allo-ibogaïne.

En milieu neutre : max. 228  $m\mu$  ( $\log \varepsilon = 4,36$ ), 285  $m\mu$  ( $\log \varepsilon = 3,92$ ).

En milieu alcalin : max. 230  $m\mu$  ( $\log \varepsilon = 4,32$ ), 288  $m\mu$  ( $\log \varepsilon = 3,98$ ) et 330  $m\mu$  ( $\log \varepsilon = 3,80$ ).

Ce chlorhydrate fond à F : 295° ; son spectre I.-R. (n° 15) est superposable à celui du chlorhydrate d'allo-ibogaïne, ce qui indique qu'il s'agit d'une substance sinon identique, du moins extrêmement voisine :

une base faible, dont nous n'avons pu amorcer l'étude.

— une fraction neutre, d'odeur indolique, non cristallisée.

— une fraction acide ; après entraînement à la vapeur d'eau, nous avons pu y déceler par chromatographie sur papier trois acides : les acides acétique et propionique, le troisième pouvant être l'acide isobutyrique.

L'obtention de ces produits de dégradation (27) et en particulier de

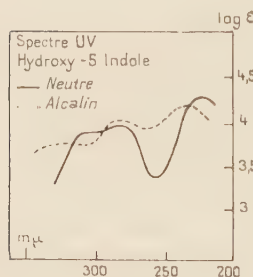


Fig. 2.

la  $\beta$ - $\beta'$ -méthyl-éthyl-pyridine et de la base forte à chromophore hydroxy-5 indole, indique une parenté très nette avec l'ibogaïne ou plutôt avec la voacangine. Cette pyridine substituée la même que celle obtenue rappelons-le, lors de la fusion potassique de l'ibogaïne et de la voacangine), nous permet de préciser la nature de l'un des atomes d'azote basique de la voacamine : elle provient de l'atome d'azote basique de  $pK$  5,45 (très voisin du  $pK$  de la voacangine) atome dont la basicité est influencée par le voisinage d'un groupe ester méthylique.

Un résultat intéressant est apporté par l'étude de la *pyrolyse sous vide* de la voacamine. Cette opération est réalisée en chauffant l'alcaloïde dans un appareil où le vide est entretenu par une trompe à mercure, dispositif de P. Lebeau qui permet de recueillir les gaz formés sur une cuve à mercure. Au voisinage de son point de fusion, vers  $230^{\circ}$ - $240^{\circ}$ , la voacamine se décompose et donne stœchiométriquement une molécule d'anhydride carbonique, absorbable par la potasse et une molécule de triméthylamine, que nous avons pu doser, puis caractériser sous forme de picrate  $C_9H_{12}O_7N_4$  ( $F$  :  $223^{\circ}$ ). Le résidu de cette pyrolyse est un produit amorphe, qui n'est pas hydrogénable catalytiquement (platine Adams) à la pression ordinaire. Ce produit n'est pas saponifiable par la potasse méthanolique.

Par fusion potassique de ce produit de pyrolyse, nous avons pu obtenir de la  $\beta$ - $\beta'$ -méthyl-éthyl-pyridine (caractérisée par son picrate) ; ceci montre que la triméthylamine obtenue dans la pyrolyse ne provient pas de l'atome d'azote basique correspondant à celui de l'ibogaïne ou de la voacangine. Cette triméthylamine provient donc de l'autre atome d'azote basique tertiaire, de  $pK$  7,14 contenu dans la molécule de la voacamine.

Nous avons pensé expliquer la formation de triméthylamine, en comparant cette pyrolyse au comportement des esters de  $\gamma$  et  $\delta$ -aminoacides N-dialcoylés étudiés par Willstätter (28). Par chauffage, ces esters se décomposent en amine tertiaire et lactone.

Dans le cas de la voacamine, il peut s'agir d'un diester méthylique comportant un enchaînement tel que le groupe tertiaire  $N-CH_3$  puisse dans les conditions de la pyrolyse subir une double bêtaïnisation irréversible, avec formation de triméthylamine et de  $CO_2$  et création d'une double liaison.

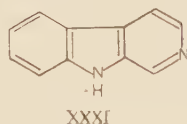
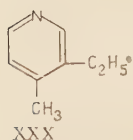
D'après ces résultats, on pourrait en première approximation situer ainsi les 6 atomes d'oxygène de la voacamine : 4 atomes d'oxygène font partie de deux esters méthyliques, 1 atome d'oxygène appartient à un groupement méthoxy-5 indole. Il semble que nous devions considérer le sixième atome d'oxygène comme très vraisemblablement engagé dans un éther de phénol, reliant la partie « voacangique » de la voacamine au reste de la molécule.

Ajoutons que l'étude du résidu de pyrolyse est rendue difficile par sa très faible solubilité dans les solvants usuels.

LA DÉSHYDROGÉNATION DE LA VOACAMINE par le sélénium, à 300°-310°, nous a permis d'apporter quelques éclaircissements sur la structure du squelette de la voacamine. Nous avons fractionné les produits de la réaction en 3 parties :

1° La fraction bases fortes, qui a été étudiée par chromatographie sur alumine de faible activité. Dans les portions éluées par le benzène-éther (9-1), nous avons pu mettre en évidence après entraînement par la vapeur d'eau, de la méthyl-4 éthyl-3 pyridine  $\beta$ -collidine, XXX, caractérisée sous forme de picrate  $C_8H_{11}N$ ,  $C_6H_3O_7N_3$ , F : 148° dont le spectre I.-R. est superposable à celui d'un picrate de  $\beta$ -collidine de référence (spectre n° 17).

Les fractions éluées par l'éther-méthanol (19-1), chromatographiées à nouveau sur alumine, nous ont donné, dans les portions éluées également par l'éther-méthanol, une substance qui, purifiée par sublimation, a été analysée sous forme de picrate ( $C_{17}H_{11}O_7N_5$ ). Cette base cristallisée, de formule brute  $C_{11}H_8N_2$ , F : 198° n'est autre que le nor-harmané XXXI.



Son spectre I.-R. (n° 18) est parfaitement identique à celui d'un échantillon de nor-harmane que nous avons préparé par synthèse selon la méthode de Hahn. Son spectre U.-V. est caractéristique : max. : 235 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,65), 290 m $\mu$  (4,28), 335 m $\mu$  (3,82) et 348 m $\mu$  (3,78).

2° Fractions bases faibles : qui n'ont pas donné de produit cristallisé.

3° Fractions neutres : la chromatographie de la fraction neutre conduit à l'isolement d'un composé cristallisé, F : 280°-283°, obtenu par sublimation des fractions éluées par l'éther-méthanol (98-2). Le spectre U.-V. révèle le chromophore méthoxy-5 indole. L'analyse élémentaire montre qu'il s'agit probablement d'un mélange.

Ces résultats montrent que la molécule de la voacamine est constituée de deux fragments indoliques, mais de structures nettement différentes :

— l'un de ces fragments est de type ibogaïne, ou mieux voacangine, comme le montrent les expériences de saponification, de réduction et de fusion alcaline ;

l'autre fragment doit comporter le squelette N-méthyl-tétrahydro-nor-harmane puisque la déshydrogénation sélénée nous a donné du

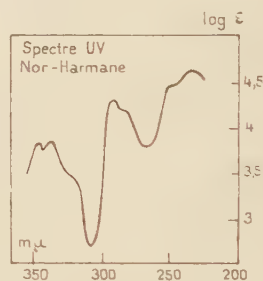


Fig. 3.

nor-harmane et qu'il existe dans la voacamine un  $N - CH_3$  différent des azotes indoliques.

Remarquons que, sur les quatre « hydrogènes actifs » dosables dans la voacamine, deux font partie des  $NH$  indoliques, les deux autres figurant vraisemblablement dans la molécule sous forme de  $CH_2$  « activé ».

Nous verrons plus loin comment nous pouvons proposer pour la voacamine en s'appuyant en particulier sur des hypothèses biogénétiques et à titre d'exemple, une structure de travail, interprétant les résultats expérimentaux.

Nous donnerons auparavant un court aperçu sur les alcaloïdes dont la molécule présente une structure bipartite (« bis-alcaloïdes ») et passerons en revue quelques hypothèses de biosynthèse qu'il est possible de proposer pour les alcaloïdes de l'Iboga ou du Voacanga, en plus de celles existant déjà pour les alcaloïdes indoliques.

### TROISIÈME PARTIE

#### *Généralités sur les alcaloïdes à « molécules doublées ».*

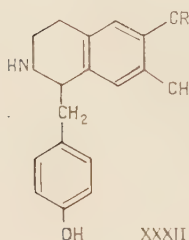
Comme nous le montrons plus loin, parmi les alcaloïdes des Voacanga, la voacamine et la voacorine sont des molécules « doublées », c'est-à-dire qu'elles sont formées par deux enchainements indoliques.

On a déjà décrit quelques alcaloïdes répondant à une structure de ce type, où l'on observe un doublement de l'élément de base de la molécule :

— La *geïssospermine* extraite du Pao-pereira, étudiée tout d'abord par Bertho et ses collaborateurs (29), puis par Wiesner, Ridéout et Manson (30) et enfin, plus récemment, au laboratoire du Professeur M. M. Janot, par L. O. Bejar (31 et 23) s'est révélée posséder une molécule en  $C_{41}H_{50}O_3N_4$  : elle peut être scindée par hydrolyse chlorhydrique en deux fragments : l'un, indolique, en  $C_{22}$  et l'autre, dihydroindolique, en  $C_{19}$ , liés entre eux par un pont éther d'énol.

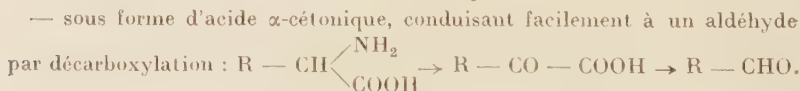
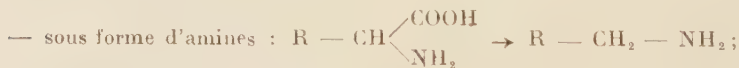
— Récemment, P. Karrer et ses collaborateurs, poursuivant leurs remarquables recherches sur les alcaloïdes des curares (32), ont montré que certains alcaloïdes des curares en calebasses (C-alcaloïdes), doivent être considérés comme des molécules doublées. Il s'agit de composés de structure indolique ou dihydroindolique : ainsi, d'après les études faites par les auteurs suisses sur les picroates de leurs dérivés N-méthylés, on doit, pour les alcaloïdes suivants abandonner les formules anciennes en  $C_{20}$  pour des formules en  $C_{40}$ , sans préjuger de la nature des liaisons reliant entre elles les deux parties de la molécule : curarine :  $C_{40}H_{44}N_4O$  ; C-dihydrotoxiferine :  $C_{40}H_{46}N_4^{++}$  ; C-calebassine :  $C_{40}H_{50}N_4O_2$  ; C-alcaloïde D :  $C_{40}H_{46}N_4O_2$ .

Un autre exemple de structures alcaloïdiques, se rattachant aux molécules doublées, est fourni par le groupe assez vaste et bien connu aujourd'hui des *bis-benzylisoquinoléines* provenant des Ménispermacées et de familles voisines, telles que Berbéridacées, Magnoliacées et également de certaines Loganiacées du genre *Strychnos*. Ces alcaloïdes sont constitués par l'assemblage de deux molécules d'un composé benzylisoquinoléique, la coclaurine (XXXII,  $R = CH_3$  ou de son dérivé déméthylé, la nor-coclaurine ( $R = H$ ). Ce sont des molécules en  $C_{34}$ ,  $C_{36}$  ou  $C_{38}$ , portant un certain nombre de fonctions phénols ou de groupements méthoxyles et la liaison entre les deux parties de la molécule est réalisée par des ponts éther de phénols (46). On peut classer ces alcaloïdes suivant le nombre de ces liaisons : une, deux ou trois. Signalons en particulier que, parmi les alcaloïdes contenant deux liaisons éther de phénols, figurent des constituants des *curares en tubes* (curares provenant le plus souvent du genre *Strychnos*), tels que la *d*-tubocurarine, la chondrodendrine, l'isochondrodendrine, etc.



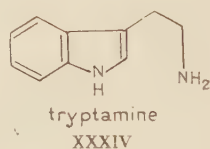
**Biogénèse des alcaloïdes : hypothèses générales.** Il est classique depuis les travaux de Robinson (38) et de Winterstein (39), de considérer les acides aminés comme les précurseurs biogénétiques des alcaloïdes. En particulier, pour les alcaloïdes indoliques, il est admis (et les synthèses de Hahn dans la série de la yohimbine le confirment), que les deux précurseurs fondamentaux sont le *tryptophane* et la *phénylalanine*.

Dans un organisme vivant, les  $\alpha$ -amino-acides, grâce à l'intervention de diastases, décarboxylases, désaminases, déshydrogénases, peuvent réagir sous deux formes principales :

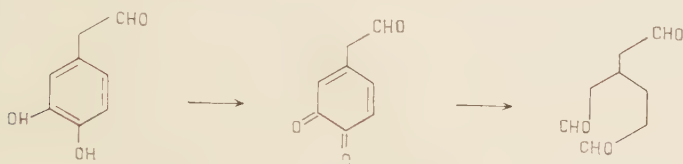


Dans toutes les hypothèses biogénétiques, l'enchaînement indolique des alcaloïdes est apporté par le tryptophane, sous la forme de son produit de décarboxylation, la tryptamine XXXIV.

Quant à la formation des autres cycles, on envisage l'intervention d'autres acides aminés



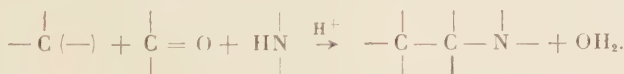
tels que la phénylalanine, la tyrosine, ou la dioxyphénylalanine, réagissant sous forme aldéhydique. En particulier, cette dernière (dopa), comme l'a montré Woodward (40), peut se conduire en définitive comme un trialdéhyde, après passage de la forme ène-diol à la forme tautomère dicétonique qui se coupe selon le schéma suivant, cette forme trialdéhyde lui conférant un caractère particulièrement réactif :



Dans l'organisme vivant, la dopa peut d'ailleurs suivre plusieurs voies métaboliques différentes ; suivant le cas, le cycle benzénique peut subir une coupure, soit au voisinage de la chaîne latérale, soit au voisinage d'un hydroxyle phénolique ; ces différents modes d'ouverture de cycle peuvent également être envisagés dans les hypothèses biogénétiques concernant les alcaloïdes.

Enfin, rappelons que le glyecol, sous sa forme aldéhyde, n'est autre que l'aldéhyde formique, qui constitue l'élément de biosynthèse à un seul carbone, permettant des fermetures de cycles, ou la création de groupements méthyle.

La réaction fondamentale énoncée par Robinson et Schopf (38 et 41) puis précisée par Woodward consiste en la condensation d'une amine ou d'une imine, avec un carbonyle ou son équivalent et un centre anionioïde :



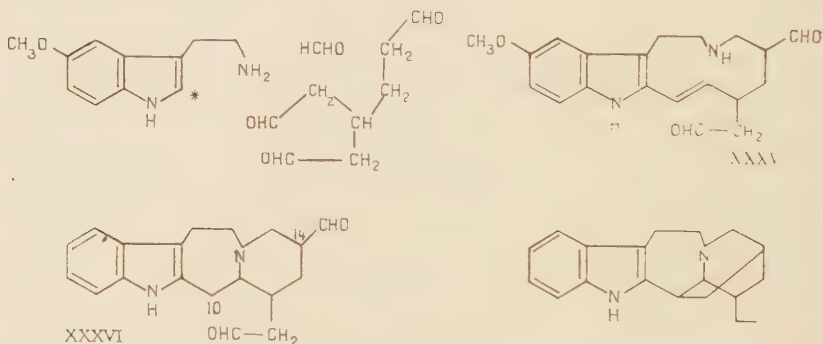
Les hypothèses de biogenèse dans le domaine des alcaloïdes se sont révélées très fécondes depuis leur introduction par Robinson en 1917. Elles permettent en effet d'interpréter les réactions chimiques effectuées au laboratoire et de faire un choix entre les diverses possibilités de structure, en ne retenant que celles qui semblent les plus réalisables *in vivo* à partir des précurseurs classiques.

Le plus bel exemple dans ce domaine est l'hypothèse de Woodward sur la biogenèse de la strychnine, qui lui a permis de prévoir l'enchaînement de plusieurs cycles avant qu'il ne fût démontré par l'étude aux rayons X et par la synthèse totale de cet alcaloïde.

Le mode d'enchaînement des amino-acides dans la biogenèse des alcaloïdes indoliques a été exposé dans les hypothèses de M. M. Janot,

R. Goutarel et leurs collaborateurs, principalement en ce qui concerne la corynanthéine, la yohimbine et la cinchonamine (42-44).

**Biogénèse des alcaloïdes de l'Iboga.** La première hypothèse biogénétique concernant les alcaloïdes de l'Iboga fut proposée par R. Goutarel (7-51). Il ne s'agit pas d'une biosynthèse du type classique comme dans la série de la yohimbine, étant donné la présence dans la molécule de l'ibogaïne d'un cycle azoté heptatomique et la possibilité d'obtenir des dérivés substitués en  $\beta\beta'$ , sur le cycle pipéridinique. La dioxypénylalanine réagit, sous forme de trialdéhyde, avec la méthoxy-5 tryptamine. La condensation se fait d'une part grâce à un centre anionoïde « en méta » de la chaîne latérale de la dopa, avec intervention du formol et d'autre part grâce au centre anionoïde en  $\alpha$  de l'azote indolique et à l'un des carbonyles du trialdéhyde, en même temps qu'il se crée une double liaison, ce qui conduit à l'intermédiaire XXXV, dans lequel le voisinage d'une double liaison et d'un NH permet une nouvelle cyclisation qui forme le dérivé tétracyclique XXXVI par condensation du type Michael.



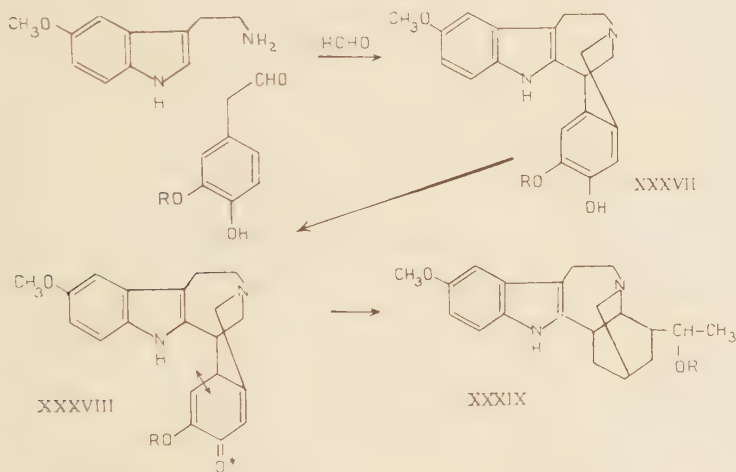
Telle qu'elle, cette hypothèse, présentée dès 1954, rendait compte de la formation du squelette de l'ibogaïne, seule la cyclisation terminale est à réviser d'après les dernières acquisitions sur la structure de cet alcaloïde. Cette dernière cyclisation est réalisée entre le CHO fixé en 14 et le carbone 10, situé en  $\alpha$  de l'indole, ce qui laisse la chaîne éthyle libre sur cette molécule.

Très récemment (45), W. I. Taylor a proposé la même hypothèse de biogénèse, présentée dans un ordre un peu différent, mais mettant en jeu l'acide cétonique correspondant à la dioxypénylalanine, ce qui permet de placer la fonction ester de la voacangine au bon endroit.

En étudiant les diverses possibilités de coupure biologique du cycle de la dioxypénylalanine, nous pouvons concevoir un autre type de

biogénèse, où l'on envisage une rupture de ce cycle au voisinage de la chaîne latérale.

Nous avons tout d'abord proposé un schéma de biogénèse des alcaloïdes du groupe de l'ibogaïne, faisant intervenir la tyrosine (22), mais, à la suite de la découverte de l'iboxygaïne, nous avons modifié quelque peu cette hypothèse, en mettant en jeu la « dopa » dont l'un des hydroxyles phénoliques est substitué. Dans un premier temps, les trois pré-curseurs : méthoxy-5-tryptamine, dopa sous forme aldéhydique et formol, se combinent (grâce au centre anionoïde en  $\alpha$  de l'azote indolique) pour constituer l'intermédiaire XXXVII, qui passe sous forme tautomère mono-cétonique XXXVIII et peut subir une coupure au voisinage de la chaîne latérale de la dopa. Le développement du cycle ainsi rompu permet une cyclisation du carbone \* avec le carbone en  $\alpha$  de l'azote basique, ce qui place la chaîne latérale de l'ibogaïne en bonne position XXXIX.



Cette cyclisation crée donc une chaîne latérale de la forme  $-\text{CH}-\text{CH}_3$  et cet intermédiaire peut servir de forme de passage



vers plusieurs types d'alcaloïdes :

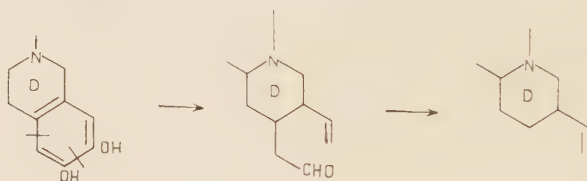
1° La réduction enzymatique de la chaîne latérale, conduit à l'ibogaïne (chaîne latérale  $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ).

2° Si  $\text{R} = \text{H}$ , il s'agit de l'iboxygaïne (chaîne latérale  $-\text{CHOH}-\text{CH}_3$ ).

3° On entrevoit également le passage aux alcaloïdes du type de la voacamine, où  $\text{R}$  est constitué par le squelette de l'harmane, la liaison entre les deux parties de la molécule étant constituée par un éther de phénol.

4° Enfin, on peut envisager une transposition sur la chaîne latérale, conduisant à un alcool primaire (chaîne latérale  $\text{CH}_2 - \text{CH}_2\text{OH}$ ) comme c'est le cas pour la *voacangarine*, alcaloïde très récemment isolé du *Voaganga* par Stauffacher (50) pendant la rédaction de notre travail (février 1958). Cet alcaloïde correspond à la *voacangine*, mais le carbone terminal de la chaîne latérale porte une fonction alcool primaire.

La combinaison des deux modes de coupure du cycle de la dioxypénylalanine a été envisagée par Karrer et ses collaborateurs (47) pour la biogénèse de la mélinonine G, identique à la flavopérérine (23). Les auteurs suisses admettent l'élimination de la chaîne aldéhydique du corynanthéal par scission au voisinage du cycle D, comme nous l'avons envisagé plus haut.



**Interprétation des réactions effectuées sur la voacamine; hypothèses sur la structure de cet alcaloïde.** — Les analyses élémentaires ont fait adopter pour la voacamine une formule brute en  $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_4$  (soit un poids moléculaire de 749), ce qui correspond sensiblement au double des molécules habituellement rencontrées chez les alcaloïdes indoliques. Il semble bien en effet qu'on ait affaire à une molécule formée par doublement des structures classiques, comme le montrent les arguments suivants :

1° La mesure du poids moléculaire par la méthode de Rast est inapplicable et on doit faire appel à d'autres techniques :

La détermination potentiométrique effectuée sur cet alcaloïde conduit à la valeur expérimentale de 367 pour un équivalent ; comme la voacamine possède deux azotes basiques de  $pK$  5,45 et 7,14, le calcul conduit donc pour cet alcaloïde à un poids moléculaire de 734, acceptable pour la valeur déduite de l'analyse élémentaire, 749.

Nous avons appris également que des auteurs belges, par une méthode physique nouvelle, auraient trouvé une valeur très proche de celle donnée par la formule en  $\text{C}_{45}$ .

2° Le dosage des groupements fonctionnels est également en faveur d'une telle formule, puisqu'on trouve pour  $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{O}_6\text{N}_4$  : 3 méthoxy et  $1\text{N} - \text{CH}_3$ , chiffres qui seraient ramenés à 1,5 et 0,5 pour une structure indolique classique, ce qui serait impossible.

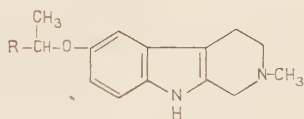
Les réactions de dégradation effectuées sur la voacamine nous ont

montré, comme il est exposé ci-dessus, que cet alcaloïde possède deux parties différentes :

- une partie de la molécule est identique à la voacangine ;
- l'autre partie possède le squelette du nor-harmane : elle porterait le groupement  $N - CH_3$ .

Nous pouvons envisager entre ces deux fragments deux points de liaison :

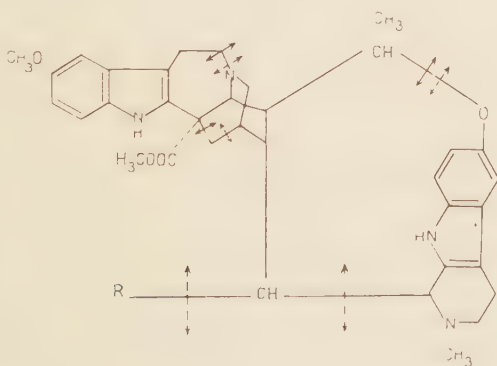
1<sup>o</sup> Le spectre U.-V. de la voacamine est du type méthoxy-5 indole, mais les valeurs du  $\log \varepsilon$  correspondent à la sommation de deux chromophores méthoxy-5 indole. On peut donc penser que la partie « voacangine » et la partie « harmane » sont reliées par un pont éther de phénol, joignant la chaîne latérale de la voacangine au carbone de l'harmane situé en 5 du noyau indole, c'est-à-dire en « para » de l'azote indolique, selon le schéma ci-contre :



Ceci est d'ailleurs confirmé par le fait que par oxydation chromique de la voacamine selon la méthode de Kuhn-Roth modifiée, seul l'acide acétique peut être mis en évidence, ce qui indique l'absence de chaîne éthyle.

2<sup>o</sup> La déshydrogénation sélénée de la voacamine nous ayant donné de la  $\beta$ -collidine, le  $CH_3$  de cette dernière peut constituer un second point d'attache entre les deux éléments structuraux de la molécule.

Ceci nous permet de proposer le schéma suivant XL, tenant compte de ces dernières remarques.



D'après ce schéma, il est possible d'envisager deux modes de coupures lors des dégradations : *a*) dans la fusion potassique, une coupure selon  $\longleftrightarrow$  qui conduit à la  $\beta$ - $\beta'$ -méthyl-éthyl-pyridine ;

b) lors de la déshydrogénation sélénée, une coupure suivant  $\longleftrightarrow$  qui donne naissance à la  $\beta$ -collidine.

La formule brute de la voacamine correspondant, rappelons-le, à  $C_{45}H_{56}O_6N_4$ , l'hypothèse de structure ci-dessus rend compte de la position de 35 atomes de carbone et de 39 atomes d'hydrogène, ainsi que des 4 atomes d'oxygène et des 4 atomes d'azote et elle comporte 9 cycles.

Il reste donc à placer : 10C, 17H et 2O, sachant que parmi ces atomes figurent :  $1COOCH_3$ ,  $1C - CH_3$ .

Comme la voacamine ne possède pas de double liaison hydrogénable, sa formule doit comporter 10 cycles ; un certain nombre des éléments restants sont donc engagés dans un cycle. On peut imaginer celui-ci dans la position correspondant au squelette yohimbique, la fonction ester méthylique étant placée sur ce cycle comme elle l'est dans la yohimbine ; seul resterait donc dans ce cas le  $C - CH_3$  d'emplacement indéterminé.

### Partie expérimentale.

*Les points de fusion*, pris en tube capillaire sont corrigés.

*Les spectres U.-V.* ont été déterminés en solution alcoolique, avec le spectrophotomètre « Unicam ».

*Les spectres I.-R.* ont été effectués dans le nujol avec le spectrographe à double faisceau « Baird ».

*Les chromatographies* ont été réalisées sur « oxyde d'aluminium standardisé pour l'analyse d'adsorption chromatographique d'après Brockmann préparé par Merck » ; pour la présentation des résultats, nous avons groupé les fractions de chromatographie correspondant à un même solvant.

$pK$  : il s'agit de  $pK'A$ ,  $K'A = \frac{(B)(H^+)}{(BH^+)}$ .

**Extraction des alcaloïdes de l'Iboga.** 7,350 kg de poudre de racines d'Iboga sont épuisées par lixiviation avec de l'alcool à 70°, après macération préalable dans le percolateur. L'opération est poursuivie jusqu'à ce que le liquide extractif ne renferme plus d'alcaloïdes (réaction de Mayer négative). Le percolat est concentré sous vide, au bain-marie, pour chasser l'alcool. La solution aqueuse obtenue est alcalinisée par du carbonate disodique et extraite par de l'acétate d'éthyle.

**Bases fortes :** la solution d'acétate d'éthyle est traitée par de l'acide acétique et la phase acide obtenue est alcalinisée à l'ammoniaque et extraite à l'éther. Les solutions étherées réunies sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec, laissant un

résidu alcaloïdique brut pesant 345 g, soit un rendement en bases fortes de 47 g/kg.

*Bases faibles* : après l'extraction des bases fortes, la solution d'acétate d'éthyle est traitée par de l'acide sulfurique à 5 p. 100. La phase acide est ensuite alcalinisée par de l'ammoniaque et extraite à l'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée et distillée à sec, laissant un résidu pesant 17 g, soit un rendement en bases faibles de 2,3 g/kg.

**Chromatographie des bases fortes de l'iboga. Isolement de l'iboxygaïne.** — 35 g d'alcaloïdes bruts sont dissous dans du benzène : la solution est filtrée, laissant un insoluble pesant 10,6 g et passée sur une colonne de 750 g d'alumine. Les éluions sont faites par fractions de 1 litre de solvant :

Les fractions éluées au benzène renferment l'ibogamine et l'ibogaïne.

L'iboxygaïne est obtenue dans les fractions éluées par l'éther ; elle cristallise lors de la distillation du solvant.

TABLEAU I

| Frac-tions | Solvant                | Volume                    | Poids brut | Poids crist. | F               |
|------------|------------------------|---------------------------|------------|--------------|-----------------|
| 1-7        | Benzène                | 1 000 cm <sup>3</sup> × 7 | 8,493 g    | 5,890 g      | 230° Iboxygaïne |
| 8-17       | Éther                  | 1 000 " × 10              | 6,512 "    | 1,970 "      |                 |
| 18-24      | Éther + 2 p. 100 MeOH  | 1 000 " × 7               | 1,965 "    |              |                 |
| 25-29      | Éther + 20 p. 100 MeOH | 1 000 " × 5               | 1,060 "    |              |                 |
| 30-34      | Méthanol               | 1 000 " × 5               | 0,485 "    |              |                 |

On obtient ainsi 1,970 g d'iboxygaïne cristallisée, soit un rendement de 2,64 g/kg d'alcaloïdes bruts.

**IBOXYGAÏNE** :  $C_{20}H_{26}O_2.N_2$  : beaux cristaux blancs, assez peu solubles dans les solvants organiques. Après plusieurs recristallisations dans l'acétate d'éthyle et sublimation (210°-220° sous 0,01 mm) le point de fusion se stabilise à 234°. ( $\alpha$ )<sub>0</sub> = — 5 (CHCl<sub>3</sub> = 1).

*Anal.* : Calc. p. 100 : C, 73,59 ; H, 8,03 ; O, 9,8 ; N, 8,58. — Tr. : C, 73,4 ; H, 8,0 ; O, 10,0 ; N, 8,5.

IOCH<sub>3</sub> : Calc. p. 100 : 9,55 ; tr. : 9,1 ; IC — CH<sub>3</sub> : Calc. p. 100 : 4,60 ; tr. : 4,60 ; 2''H'' : Calc. p. 100 : 0,61 ; tr. : 0,62.

*Spectre U.-V.* : maximums  $\lambda_{\text{m}\mu}$  228 (log  $\varepsilon$  = 4,46) ; 288 (log  $\varepsilon$  = 4,0).

*Spectre I.-R.* : bande NH à 3  $\mu$  ; bande OH très large, s'étendant de 3,2 à 3,6  $\mu$  ; 2 bandes méthoxy-indole (identiques à celles de l'ibogaïne) vers 6,1 à 6,3  $\mu$ .

**Étude de la chaîne latérale de l'iboxygaïne.** 1° Par oxydation selon la méthode de Kuhn-Roth modifiée, suivie de la chromatographie sur papier des acides volatils formés, seul de l'acide acétique peut être caractérisé, ce qui exclut la possibilité d'une chaîne latérale éthylo.

2° Quelques milligrammes d'iboxygaïne sont mis en suspension dans 2 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute 5 cm<sup>3</sup> de solution d'iode 0,1 N, puis goutte à goutte une solution de potasse à 10 p. 100. En tiédissant quelques instants au bain-marie, on perçoit l'odeur caractéristique de l'iodoforme (réaction de l'enchaînement — CHOH — CH<sub>3</sub>).

**Tosylate d'iboxygaïne.** 780 mg d'iboxygaïne et 880 mg de chlorure d'acide *p*-toluène sulfonique sont dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre ; au bout de quelques minutes, apparaissent des cristaux blancs. Après 24 heures de repos, on évapore à sec, sous vide, au bain-marie ; on reprend par 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme et évapore à nouveau à sec pour chasser la pyridine. On dissout ensuite le résidu dans 5 cm<sup>3</sup> de méthanol et ajoute quelques centimètres cubes d'éther ; par agitation apparaissent d'abondants cristaux blancs. Après repos à la glacière, on essore ces cristaux et les lave avec un mélange de méthanol et d'éther. 922 mg de *p*-toluène sulfonate d'iboxygaïne sont ainsi obtenus.

Après recristallisation dans le méthanol-éther, le point de fusion se stabilise à F : 257° (α)<sub>D</sub> — 30 (alcool c = 0,5).

*Anal.* pour C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S : Calc. p. 100 : C, 67,48 ; H, 6,71 ; S, 6,66. — Tr. : C, 68,0 ; H, 6,7 ; S, 6,8.

1C — CH<sub>3</sub> : Calc. p. 100 : 3,1 ; tr. : 1,49.

*Spectre I.-R.* : bandes à 8,56 ; 8,95 ; 9,71 ; 9,94 μ (ion « tosylo »).

Détermination potentiométrique : comportement d'une base très forte (pas de *pK*).

**Hydrogénation catalytique du tosylate d'iboxygaïne.** 100 mg de tosylate d'iboxygaïne, dissous dans l'éthanol, sont agités pendant 6 heures, en atmosphère d'hydrogène, avec 1 cm<sup>3</sup> de suspension alcoolique de nickel de Raney. Après filtration qui élimine le catalyseur, la solution est évaporée à sec ; le résidu est dissous dans l'acide chlorhydrique dilué et on extrait par l'éther après alcalinisation à l'ammoniaque ; l'extrait éthéré est pratiquement nul. Une nouvelle extraction par le chloroforme, après alcalinisation par la soude, est également sans résultat (base ammonium quaternaire).

**Comportement du tosylate d'iboxygaïne avec les échangeurs d'ions.** 1° On met en solution 40 mg de tosylate dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 1 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Cette solution est passée sur une petite

colonne de résine cationique (Amberlite I. R.-120) en cycle hydrogène ; l'effluent est acide ; on l'évapore à sec et, par sublimation, on obtient quelques milligrammes de cristaux blancs, F : 104°, solubles dans l'eau et de caractère nettement acide. Il s'agit d'acide *p*-toluène sulfonique.

2° 107 mg de tosylate d'iboxygaïne sont dissous dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 20 p. 100. Cette solution, qui ne précipite pas avec le nitrate d'argent, est passée sur une petite colonne de résine anionique (Amberlite I. R. A.-410) en cycle chlorure. L'effluent donne un précipité avec le nitrate d'argent. On l'évapore à sec et obtient un résidu de 70 mg qui, par trituration avec de l'éther, donne des cristaux en aiguilles de chlorhydrate, qu'on essore et recueille.

Une solution de quelques centigrammes de tosylate d'iboxygaïne dans l'eau est additionnée d'une solution d'iodure de sodium : il apparaît un précipité (iodure d'ammonium quaternaire).

**Oxydation de l'iboxygaïne par la méthode d'Oppenauer.** — 1° On place dans un ballon 845 mg d'iboxygaïne (séchée à 110° sous vide) avec 4,9 g de phénate d'aluminium et ajoute 25 cm<sup>3</sup> de xylène et 25 cm<sup>3</sup> de cyclohexanone, puis porte à l'ébullition pendant 48 heures en atmosphère d'azote. On dilue ensuite par un volume d'acétate d'éthyle et lave 5 fois avec 100 cm<sup>3</sup> de soude N. La solution alcaline est lavée avec un peu d'acétate d'éthyle, qui est joint à la phase organique ; celle-ci, après lavage à l'eau, est épuisée par agitation avec de l'acide sulfurique N (8 fois 50 cm<sup>3</sup>). Les solutions acides, réunies, sont lavées à l'éther, puis alcalinisées par l'ammoniaque et on procède à une extraction par de l'acétate d'éthyle ; cette dernière phase organique, lavée à l'eau, est évaporée à sec, laissant un vernis jaune, à odeur de cyclohexanone, pesant 900 mg. Le produit de la réaction n'a pas cristallisé.

2° Même réaction, par la technique à la fluorénone et au butylate tertiaire de potassium : 610 mg d'iboxygaïne et 770 mg de *t*-butylate de potassium sont chauffés, dans le benzène, à reflux pendant 4 heures avec 1 020 mg de fluorénone, en atmosphère d'azote. Puis, le produit de réaction est traité comme ci-dessus et conduit à un résidu pesant 270 mg, qui n'a pas cristallisé.

Dans les deux techniques, on obtient le même produit amorphe, de spectre I.-R. identique : bande C = O à 5,9  $\mu$ .

**Réduction de la cétone par le borohydrure de potassium.** — 284 mg de la cétone précédente sont dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de méthanol et agités pendant 7 heures en présence de 300 mg de borohydrure de potassium. On dilue ensuite le milieu réactionnel avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Par distillation du solvant, on obtient 280 mg de produit amorphe.

Spectre I.-R. : bande OH vers 3  $\mu$ .

Ce produit est transformé en chlorhydrate qu'on obtient cristallisé par trituration dans l'éther.

**Réduction de la cétone par la méthode de Wolf-Kischner.** — 123 mg de cétone sont dissous dans 7 cm<sup>3</sup> d'éthylène glycolate de sodium (à 5 p. 100 Na) et on ajoute 0,7 cm<sup>3</sup> d'hydrate d'hydrazine, puis on porte à l'ébullition à reflux pendant 4 heures à 210° sur un bain métallique.

Après refroidissement, on dilue à l'eau et extrait par de l'éther (4 fois 30 cm<sup>3</sup>). L'éther, lavé, séché et distillé, laisse 120 mg de produit amorphe qui par sublimation fournit 113 mg de vernis.

Spectre I.-R. identique à celui du produit de réduction par le borohydrure. On obtient également un chlorhydrate cristallisé.

**Extraction des alcaloïdes des écorces de tronc de « Voacanga africana ».** — PRINCIPE. — Les alcaloïdes sont extraits par lixiviation de la poudre d'écorces, avec de l'alcool à 70°. Le percolat est concentré sous pression réduite de façon à chasser l'alcool. La phase aqueuse résiduelle est extraite, *sans alcaliniser* par de l'acétate d'éthyle.

Cette extraction donne une première solution (*solution I*) contenant la voacamine, de la vobtusine et la voacangine.

La phase aqueuse est ensuite alcalinisée par du carbonate de sodium, puis extraite par agitation avec de l'acétate d'éthyle. On obtient une deuxième solution (*solution II*), contenant la voacorine et la voacaminine.

Chacune de ces solutions alcaloïdiques I et II est extraite d'abord par agitation avec un acide faible (acide acétique) qui permet de séparer les bases fortes (voacamine et vobtusine dans la solution I), voacorine et voacaminine dans la solution II), puis avec un acide fort (acide chlorhydrique) qui permet d'isoler les bases faibles (voacangine dans la solution I), la solution II ne contenant pratiquement pas de bases faibles.

**TECHNIQUE.** — 1° *Percolation.* — 1 000 g de poudre d'écorces de *Voacanga africana* sont placés dans une allonge à lixiviation en verre. Après une humectation préalable à l'alcool à 70° et une macération d'une nuit, la lixiviation est conduite lentement avec le même solvant, jusqu'à extraction totale des alcaloïdes (réaction de Mayer négative) (environ 10 litres). Ce percolat alcoolique est distillé dans un ballon de verre, sous pression réduite, à une température inférieure à 50°. On arrête la distillation quand le résidu aqueux est d'environ 1 litre.

2° *Solution I.* — Dans le ballon ayant servi à la distillation, il reste outre la phase aqueuse, un précipité goudronneux, brun noirâtre, adhérent aux parois. Sans enlever la phase aqueuse, on ajoute dans le ballon 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle neutre et fraîchement distillé. Par

agitation, on assure une dissolution à peu près complète du résidu solide. Le contenu du ballon est alors transvasé dans une ampoule à décantation de deux litres. On agite vigoureusement, laisse décanter et soutire la phase aqueuse. Celle-ci est épuisée à nouveau par agitation avec deux fois 250 cm<sup>3</sup> puis 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle.

Les quatre extraits d'acétate d'éthyle sont réunis, lavés par agitation avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau.

La solution d'acétate d'éthyle ainsi obtenue constitue la *solution I*.

3° *Solution II*. — La phase aqueuse précédemment extraite par de l'acétate d'éthyle est placée dans un ballon de 3 litres. On ajoute 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, puis peu à peu et en agitant, du carbonate neutre de sodium jusqu'à pH 9.

Le contenu du ballon est transvasé dans une ampoule à décantation de 2 litres. On agite vigoureusement, laisse décanter et soutire la phase aqueuse. Celle-ci est extraite à nouveau par agitation avec deux fois 250 cm<sup>3</sup> puis 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les quatre extraits d'acétate d'éthyle sont réunis et lavés par agitation avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau. Ils constituent la *solution II*.

TRAITEMENT DE LA SOLUTION I. — *Solution acide de bases fortes I. A*. — La solution I est agitée successivement, dans une ampoule à décantation, avec 500, 250, 250 et 100 cm<sup>3</sup> d'acide acétique dilué à 5 p. 100. Chaque fraction de solution acétique est lavée avec un peu d'acétate d'éthyle. Les quatre fractions acides, réunies, constituent la solution acide de bases fortes I. A.

*Bases fortes I. A*. — La solution acétique précédente est alcalinisée à l'ammoniaque et extraite par l'acétate d'éthyle (500 + 250 + 250 + 100 cm<sup>3</sup>). Les phases organiques, lavées à l'eau, sont réunies, séchées sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhydre et distillées à sec au bain-marie, en s'aidant du vide en fin d'opération, ce qui laisse un résidu de 9,89 g, constituant les bases fortes I. A.

*Solution acide de bases faibles I. B*. — La solution I (après extraction acétique) est agitée avec de l'acide chlorhydrique à 5 p. 100 (10 fois 100 cm<sup>3</sup>). Les solutions chlorhydriques, lavées avec un peu d'acétate d'éthyle, sont réunies et constituent la solution acide des bases faibles I. B.

*Bases faibles I. B*. — La solution chlorhydrique ainsi obtenue est extraite par l'acétate d'éthyle (500 + 250 + 250 + 100 cm<sup>3</sup>) après alcalinisation à l'ammoniaque. Les phases organiques, réunies, sont lavées à l'eau, séchées sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> anhydre, puis distillées à sec au bain-marie, laissant un résidu de bases faibles I. B., pesant 1,93 g.

TRAITEMENT DE LA SOLUTION II. — La solution II est traitée de la façon décrite ci-dessus pour la solution I.

On obtient ainsi 27,2 g de bases fortes II. A. et 0,193 g de bases faibles II. B.

**Purification des bases I<sub>A</sub>.** — 134 g de bases fortes brutes (provenant de 13,5 kg d'écorces de *Voacanga africana* sont dissous dans de l'éther ; on filtre sur verre fritté pour éliminer un léger insoluble, puis la solution étherée est chromatographiée sur 700 g d'alumine (tableau II).

TABLEAU II

| Fractions | Éluant   | Volume                | Point brut |
|-----------|----------|-----------------------|------------|
| I         | Éther    | 1 500 cm <sup>3</sup> | 90 g       |
| 2-4       | —        | 3 000 »               | 44,978 »   |
| 5         | Méthanol | 2 000 »               | 12,300 »   |

La première fraction donne 90 g d'alcaloïde brut qui, par reprise au méthanol et chauffage, fournit 31 g de cristaux blancs qu'on essore et sèche ; ils sont constitués par de la *voacamine*.

Les fractions 2, 3 et 4, par reprise au méthanol, laissent déposer des cristaux qu'on essore et redissout dans le chlorure de méthylène, par addition de méthanol et chauffage, on obtient 742 mg de fins cristaux blancs constitués par de la *vobtusine*.

**Sulfate de voacamine.** — 31 g de voacamine brute obtenue précédemment sont dissous dans 400 cm<sup>3</sup> d'éther. On filtre pour éliminer un peu de *vobtusine*, insoluble dans ce solvant et on ajoute à la solution étherée 186 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> 0,75 N. Après une agitation vigoureuse, on porte à la glacière, 48 heures après on recueille le sulfate de voacamine qui a cristallisé au fond de l'erlenmeyer, l'essore et le lave avec de l'eau glacée saturée d'éther, puis avec de l'éther. On laisse ensuite à l'exciccateur sous vide, jusqu'à poids constant. Nous avons ainsi obtenu 32,100 g de sulfate de voacamine.

**Préparation de la voacamine à partir du sulfate.** 32,1 g de sulfate de voacamine sont dissous dans un litre d'eau distillée. On alcalinise à l'ammoniaque et extrait par 500, 200, 200 et 100 cm<sup>3</sup> d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée. En fin de distillation, on ajoute dans le ballon 100 cm<sup>3</sup> de méthanol et laisse au bain-marie jusqu'à début de cristallisation.

Après repos à la glacière, on essore et lave avec un peu de méthanol les cristaux de voacamine qu'on sèche à l'exsiccateur.

Nous avons obtenu ainsi 24,94 g de voacamine.

**Obtention de la voacamine pure.** — 24,94 g de voacamine précédemment extraite à partir de son sulfate, sont dissous dans du benzène et chromatographiés sur une colonne de 750 g d'alumine (tableau III).

TABLEAU III

| Frac-<br>tions | Éluant   | Volume                    | Poids    | Poids<br>crist. | Point<br>de fusion |
|----------------|----------|---------------------------|----------|-----------------|--------------------|
| 1-9            | Benzène  | 1 000 cm <sup>3</sup> > 9 | 10,819 g | 8,516 g         | 223°-227°          |
| 10-12          | Éther    | 1 000 » > 3               | 10,555 » | 8,040 »         | 223°-227°          |
| 13-15          | Éther    | 1 000 » > 3               | 1,075 »  | 0,654 »         | 245°-248°          |
| 16             | Méthanol | 1 000 »                   | 4,050 »  |                 |                    |

Les fractions 1 à 12 (voacamine pure) sont réunies. C'est sur ce produit purifié que seront effectuées les réactions de dégradation de la voacamine.

**Traitement des bases faibles I<sub>B</sub>.** — Une première séparation est effectuée en chromatographiant 37 g de bases I<sub>B</sub> sur une colonne de 1 kg d'alumine. Les fractions éluées successivement sont cristallisées dans le méthanol (tableau IV).

TABLEAU IV

| Frac-<br>tions | Éluant   | Volume                    | Poids<br>brut | Poids<br>crist. | Point<br>de fusion |
|----------------|----------|---------------------------|---------------|-----------------|--------------------|
| 1-9            | Benzène  | 1 000 cm <sup>3</sup> < 9 | 13,702 g      | 8,935 g         | 117° à 128°        |
| 10-20          | Éther    | 1 000 » < 11              | 12,215 »      | 1,003 »         | 280°               |
| 21             | Méthanol | 2 000 »                   | 5,762 »       | »               |                    |

Les fractions cristallisées 3 à 9 sont rassemblées, dissoutes dans le minimum de méthanol; on ajoute de l'acide chlorhydrique jusqu'à réaction acide et distille à sec sous vide. Le chlorhydrate obtenu est dissous dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis, après alcalinisation par de l'ammoniaque, on extrait avec trois fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée à sec.

Le résidu est redissous dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétone et on ajoute 60 cm<sup>3</sup> de méthanol. Par ébullition au bain-marie, on chasse l'acétone et concentre légèrement le méthanol où la voacangine cristallise en magnifiques aiguilles. Une nouvelle cristallisation dans les mêmes conditions donne de la voacangine pure fondant à 137°-138°.

A partir des 37 g de bases I<sub>n</sub>, nous avons obtenu 8 g de voacangine pure. Les fractions 10 à 20 sont réunies et dissoutes dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène : on ajoute 25 cm<sup>3</sup> de méthanol. Par ébullition au bain-marie, on chasse le chlorure de méthylène et il apparaît alors dans le méthanol de très fines aiguilles de vobtusine qu'on essore.

On a obtenu dans cette chromatographie 1,003 g de vobtusine.

La fraction éluee au méthanol, brûnâtre, a été desséchée, mais n'a pas été étudiée plus avant.

**Traitement des bases fortes II<sub>A</sub>.** — 33 g de bases II<sub>A</sub> sont dissoutes dans du benzène et chromatographiées sur alumine (tableau V).

TABLEAU V

| Frac-tions | Solvant  | Volume                    | Poids brut | Poids crist. | Point de fusion |
|------------|----------|---------------------------|------------|--------------|-----------------|
| 1-7        | Benzène  | 1 000 cm <sup>3</sup> × 7 | 4,329 g    | 1,592 g      | 217°-221°       |
| 8-16       | Éther    | 1 000 » × 9               | 17,435 »   | 5,424 »      | 239° à 279°     |
| 17         | Méthanol | 2 000 »                   | 4,588 »    |              |                 |

Les fractions brutes sont reprises par le méthanol et les produits cristallisés sont essorés : on prend leurs points de fusion.

Les substances cristallisées des fractions 1 à 6 peuvent être traitées par la suite lors des opérations de purification telles que nous les avons décrites précédemment pour l'obtention de la voacamine.

Les fractions 7 à 10, de points de fusion supérieurs à 240° sont groupées. On réunit les fractions analogues obtenues dans des chromatographies identiques des bases II<sub>A</sub> et les soumet à nouveau à une chromatographie sur alumine. Le tableau VI, donne un exemple d'une chromatographie effectuée sur 24 g de telles fractions.

TABLEAU VI

| Frac-tions | Solvant  | Volume                     | Poids brut | Poids crist. | Point de fusion |
|------------|----------|----------------------------|------------|--------------|-----------------|
| 1-10       | Benzène  | 1 000 cm <sup>3</sup> × 10 | 10,430 g   | 8,051 g      | 224° à 285°     |
| 11-16      | Éther    | 1 000 » × 6                | 13,308 »   | 10,448 »     | 245° à 276°     |
| 17         | Méthanol | 2 000 »                    | 2,130 »    |              |                 |

**Purification de la voacordine.** — Les fractions cristallisées 3 à 10 de cette chromatographie (fondant entre  $240^{\circ}$  et  $280^{\circ}$ ), soit 6,70 g, sont réunies et dissoutes dans  $250\text{ cm}^3$  d'acétone. La solution est filtrée et concentrée sous vide jusqu'à début de cristallisation. Après repos à la glacière, on essore 5,156 g de voacordine pure ( $F : 276^{\circ}\text{--}281^{\circ}$ ).

**Voacangine  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$ . Données analytiques et physiques.** — Cristallise dans le méthanol en belles aiguilles blanches.

*Anal.* :  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$  : Calc. p. 100 : C, 71,71 ; H, 7,66 ; N, 7,60. — Tr. : C, 71,79 ; H, 7,67 ; N, 7,63.

Groupelements fonctionnels :  $2\text{OCH}_3$  ; Calc. p. 100 : 16,84 ; tr. : 16,42 ; 1 « H » ; Calc. p. 100 : 0,27 ; tr. : 0,35. Pas de groupement méthyl-imine.

Poids moléculaire : Calc. : 366 ; tr. : 363.

Constantes physiques :  $F : 137^{\circ}\text{--}138^{\circ}$  ( $\alpha_D$ ) —  $42^{\circ}$  (Chloroforme,  $c = 1$ ) ;  $pK = 5,77$ .

*Spectre U.-V.* : max.  $\lambda_{\text{m}\mu}$  225 ( $\log \varepsilon = 4,43$ ) ; 287 ( $\log \varepsilon = 3,97$ ). Correspond à celui d'un méthoxy-5 indole (type ibogaïne).

*Spectre I.-R.* : 1 bande ester à  $5,87\text{ }\mu$  et dans la région de 12 à  $12,4\text{ }\mu$ , les bandes du benzène trisubstitué 1, 2, 4.

**Saponification de la voacangine.** 500 mg de voacangine sont dissous dans  $30\text{ cm}^3$  de solution 2 N de potasse dans le méthanol. Après 6 heures d'ébullition à reflux, on distille à sec sous vide au bain-marie. Le résidu est repris par  $30\text{ cm}^3$  d'eau ; la solution trouble obtenue est extraite à l'éther pour éliminer la base n'ayant pas réagi. La solution aqueuse alcaline est acidifiée par addition ménagée d'acide chlorhydrique. Il apparaît un précipité qui se redissout dans un léger excès d'acide. On évapore à sec sous vide et le résidu est repris en quatre fois avec  $100\text{ cm}^3$  du mélange de chloroforme-méthanol (4/1). On filtre pour éliminer le chlorure de potassium formé lors de la neutralisation et distille le filtrat à sec sous vide.

Le résidu a un aspect cristallin et pèse 430 mg. On le dissout dans  $20\text{ cm}^3$  de méthanol en chauffant légèrement et ajoute  $20\text{ cm}^3$  d'éther. Par repos, il apparaît un produit cristallisé qu'on recueille par filtration. Poids : 260 mg. Ce chlorhydrate, après recristallisation dans les mêmes conditions fond à  $295^{\circ}$ . Il est soluble dans l'eau et précipite par les bases.

**Passage du chlorhydrate à la base.** — 140 mg de chlorhydrate sont dissous dans l'eau, alcalinisés par du carbonate disodique et on extrait à l'éther (3 fois  $40\text{ cm}^3$ ). Par distillation de l'éther préalablement lavé, séché et filtré, on obtient 125 mg de produit qu'on recristallise dans le méthanol. Ceci donne 120 mg d'une substance cristallisée fondant à  $149^{\circ}\text{--}150^{\circ}$ .

Après sublimation sous 0,01 mm, analyse, pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ON}_2$  :

*Anal.* : Calc. p. 100 : C, 77,38 ; H, 8,44 ; N, 9,03. — Tr. : C, 77,70 ; H, 8,45 ; N, 9,32.

Le point de fusion est inchangé quand on mélange ce produit avec de l'ibogaïne. Spectre U.-V. identique à celui de l'ibogaïne :

max.  $\lambda$   $\mu$  227 ( $\log \epsilon = 4,41$ ) ; 293 ( $\log \epsilon = 3,96$ ).

Le spectre I.-R., lui aussi, est identique à celui de l'ibogaïne.

**Réduction de la voacangine par l'hydrure d'aluminium-lithium : voacangol.** — 1 g de voacangine est dissous, dans un ballon rodé, dans un mélange de 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 40 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre ; on y ajoute 1 g d'hydrure d'aluminium-lithium. La réaction commence immédiatement ; le ballon est muni d'un réfrigérant ascendant et le mélange est maintenu à l'ébullition à reflux pendant 2 heures au bain-marie. Au bout de ce temps l'excès d'hydrure est détruit par addition ménagée d'éther humide, puis d'eau distillée. On dilue avec 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et acidifie franchement avec de l'acide chlorhydrique concentré qui redissout le précipité gélatineux d'alumine. On chasse l'éther et le tétrahydrofurane par ébullition sous vide au bain-marie. 40 g de sel de Seignette sont dissous dans la solution aqueuse, pour complexer l'aluminium, puis on alcalinise franchement à la soude et extrait par 100 + 50 + 50 cm<sup>3</sup> d'éther.

La solution éthérée est lavée à l'eau, séchée sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub> sec et distillée à sec, laissant un résidu brut pesant 910 mg.

Par addition de méthanol et repos à la glacière on obtient 720 mg de voacangol cristallisé. Après deux recristallisations dans le méthanol, le voacangol est sublimé pour analyse, en ayant soin de ne pas dépasser 190° sous 0,01 mm.

Cristaux blancs en aiguilles, F : 203° ( $\alpha$ )<sub>10</sub> = + 38°.

*Anal.* : C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> : Calc. p. 100 : C, 74,08 ; H, 8,29 ; N, 8,22. — Tr. : C, 74,36 ; H, 8,33 ; N, 8,11.

**Pyrolyse du voacangol. Passage à l'ibogaïne.** — 200 mg de voacangol sont placés dans un tube à sublimation, sous vide de 0,01 mm et portés dans un four chauffé à 230° : le produit fond et bout en même temps qu'une huile jaune clair distille. Cette huile est dissoute dans quelques centimètres cubes de méthanol ; on concentre et par repos à la glacière, on obtient des cristaux prismatiques blancs, F : 145°-146° corr.

Après deux recristallisations et séchage sous vide à 90°, analyse :

*Anal.* : C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>ON<sub>2</sub> : Calc. p. 100 : C, 77,38 ; H, 8,44 ; N, 9,03. — Tr. : C, 77,5 ; H, 8,2 ; N, 9,2.

Spectres U.-V. et I.-R. identiques à ceux de l'ibogaïne.

*Caractérisation du formol dégagé dans cette pyrolyse.* — Quelques cristaux de voacangol sont placés dans un tube de verre pyrex, dont le bouchon est traversé par une baguette de verre terminée par une petite boule à son extrémité inférieure : cette boule est trempée au préalable dans un réactif obtenu en mélangeant quelques centigrammes d'acide chromotropique et 2 cm<sup>3</sup> de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> concentré. On chauffe le tube sur un bain métallique ; quelques instants après la fusion du voacangol, on constate que la goutte de réactif à l'acide chromotropique devient violette ; on peut la diluer dans 2 cm<sup>3</sup> d'eau et la coloration reste stable. Cette réaction est spécifique de l'aldéhyde formique.

*Passage du voacangol à la méthyl-10 ibogaïne.* *Tosylate de voacangol.* — 736 mg de voacangol sont placés dans un petit ballon et dissous dans 8 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre ; on ajoute 1 g de *p*-toluène-sulfochlorure, bouche le ballon et laisse 20 heures à la température du laboratoire. On dilue ensuite avec 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et extrait par trois fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther. L'éther est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre et distillé à sec ; on ajoute au résidu 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu et 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme, puis distille à nouveau à sec pour chasser la pyridine.

On obtient un résidu brut pesant 1,131 g.

Nous n'avons pu obtenir ce tosylate cristallisé, mais par contre nous avons préparé un chlorhydrate et un picrate cristallisés.

*Réduction du tosylate de voacangol par LiAlH<sub>4</sub>.* — 1 g de tosylate de voacangol brut est réduit par LiAlH<sub>4</sub>, selon la technique habituelle (voir : réduction de la voacangine).

Le produit de réduction (550 mg), repris par 3 cm<sup>3</sup> de méthanol, laisse déposer à la glacière de fins cristaux brunâtres. Une recristallisation dans le méthanol fournit 100 mg de cristaux prismatiques blancs de méthyl-10 ibogaïne. Les eaux mères, par concentration, donnent une faible quantité d'un second jet de cristaux.

Sublimation sous 0,01 mm et nouvelle recristallisation pour analyse.

*Anal.* pour C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ON<sub>2</sub> : Calc. p. 100 : C, 77,73 ; H, 6,70 ; N, 8,63. — Tr. : C, 77,6 ; H, 8,7 ; N, 8,7.

Dosage de C — CH<sub>3</sub> (méthode de Kuhn-Roth) : supérieur à 1C — CH<sub>3</sub>. Théorie pour 1C — CH<sub>3</sub> : 4,62 p. 100 ; pour 2C — CH<sub>3</sub> : 9,24 p. 100 ; tr. : 5,87 p. 100.

*Oxydation chromique de la voacangine par la méthode de Kuhn-Roth modifiée. Caractérisation de la chaîne éthyle.* Pour les détails techniques, voir référence n° 11. On réalise successivement les opérations suivantes : oxydation chromique de la voacangine et entraînement à la vapeur des acides formés ; concentration des acides ;

chromatographie sur papier : spectre I.-R. des sels de potassium des acides organiques volatils.

On caractérise ainsi, dans le produit d'oxydation, l'acide acétique et l'acide propionique.

**Oxydation catalytique de la voacangine.** 300 mg d'oxyde de platine sont réduits, en atmosphère d'hydrogène, par agitation dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. L'hydrogène est chassé de l'appareil par passage d'un courant d'azote et celui-ci est chassé à son tour et remplacé par de l'oxygène. On dissout dans la suspension de catalyseur 1 g de voacangine et agite à nouveau en atmosphère d'oxygène. 74 cm<sup>3</sup> sont absorbés en 1 heure (théorie = 61 cm<sup>3</sup>). La solution est filtrée pour éliminer le catalyseur et l'acétate d'éthyle est chassé par distillation sous vide à la température du laboratoire. Le produit de cette réaction (hydroperoxyde de voacangine) est conservé tel quel pour la réaction suivante.

**Réduction catalytique de l'hydroperoxyde.** — 300 mg d'oxyde de platine sont réduits, par agitation dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol en atmosphère d'hydrogène. A la suspension de platine réduit, on ajoute le produit de l'oxydation catalytique de la voacangine, précédemment obtenu, dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol et on agite alors en atmosphère d'hydrogène. 45 cm<sup>3</sup> d'hydrogène sont absorbés en 1 heure (théorie : 61 cm<sup>3</sup>).

La solution alcoolique est filtrée pour éliminer le catalyseur, concentrée légèrement sous vide, puis diluée avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau et extraite par l'éther (50 + 30 + 30 cm<sup>3</sup>). La solution étherée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre, laisse, après distillation à sec, un résidu blanc pesant 820 mg. Ce résidu, dissous dans le benzène-acétate d'éthyle laisse déposer lentement des cristaux prismatiques blancs.

Après recristallisations successives dans les mêmes conditions, le produit est soumis à l'analyse : F : 249° ; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> — 45 (chloroforme *c* = 1).

*Anal.* pour C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> : Calc. p. 100 : C, 69,09 ; H, 6,85 ; O, 16,73 ; N, 7,33. — Tr. : C, 69,4 ; H, 6,8 ; O, 16,4 ; N, 7,5.

*Spectre I.-R.* : bande intense à 6,1  $\mu$ .

*Essai de transposition en milieu alcalin.* — Cette substance, en solution étherée ne se colore pas en jaune par agitation avec une solution de CO<sub>2</sub>.Na<sub>2</sub> à 20 p. 100, ni par chauffage au bain-marie avec une solution méthanolique de potasse. Un essai de transposition sur colonne d'alumine, en solution étherée, a également été négatif.

**Voacamine** C<sub>45</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub>. **Données analytiques et physiques.** — Aiguilles ou prismes blancs, solubles dans le chloroforme et dans l'acétone, peu solubles dans l'éthanol et dans le méthanol.

*Anal.* : Calc. p. 100 : C, 72,16 ; H, 7,54 ; N, 7,48 ; O, 12,82. — Tr. : C, 72,30 ; H, 7,60 ; N, 7,83 ; O, 12,2.

Groupements fonctionnels :

$3\text{OCH}_3$  : Calc. p. 100 : 12,42 ; tr. : 12,6.

$1\text{NCH}_3$  : Calc. p. 100 : 2,00 ; tr. : 2,57.

4 « H » : Calc. p. 100 : 0,52 ; tr. : 0,57 (à chaud).

Poids moléculaire : par potentiométrie, tr. : 734 ; calc. : 748,9.

deux atomes d'azote basiques :  $pK$  5,45 et 7,14.

Constantes physiques : F :  $223^\circ$  (corr. en capillaire scellé sous vide). Plutôt qu'une fusion simple, il s'agit en réalité d'une décomposition avec dégagement de triméthylamine ( $\alpha$ ),  $= -2^\circ$  (chloroforme,  $c = 1$ ).

*Spectre U.-V.* : sommation de deux chromophores indoliques, dont l'un est du type ibogaïne (méthoxy-5 indole).

max. :  $\lambda_{\text{m}\mu}$  225 ( $\log \epsilon = 4,59$ ) ; 295 ( $\log \epsilon = 4,16$ ).

*Spectre I.-R.* : en suspension dans le nujol on trouve deux fortes bandes  $\text{C}=\text{O}$  entre 5,8 et 5,9  $\mu$  correspondant vraisemblablement à deux bandes ester méthyliques : ces deux bandes se fondent en une seule quand le produit est en solution dans le tétrachlorure de carbone.

La voacamine est homogène à la chromatographie sur papier et à l'électrophorèse sur papier.

**Saponification de la voacamine : sel dipotassique de l'acide voacamique.** — Dans un ballon rodé, on place 1 g de voacamine et une solution filtrée de 10 g de potasse en pastilles dans 75  $\text{cm}^3$  de méthanol. On porte à l'ébullition à reflux au bain-marie, sous atmosphère d'azote. Au début, l'alcaloïde est insoluble et le mélange reste trouble ; le milieu devient limpide au bout de 6 heures d'ébullition environ. On laisse encore bouillir 4 heures, soit 10 heures en tout.

Par repos à la glacière, apparaissent de fins cristaux blancs, qu'on essore à fond sur verre fritté, sans laver et sèche à l'exsiccateur.

Nous avons recueilli ainsi 1,110 g de sel de potassium.

Pour purification pour analyse, le sel de potassium est dissous dans le minimum de méthanol et précipité par addition d'un excès d'éther, puis essoré après repos à la glacière. Cette purification est renouvelée une fois.

*Anal.* pour  $\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{N}_4\text{K}_2$  : Calc. p. 100 : K, 9,79 ;  $10\text{CH}_3$ , 3,88. — Tr. : K, 10,9 ;  $\text{OCH}_3$ , 4,1.

**Méthylation du sel dipotassique de l'acide voacamique.** 400 mg de sel dipotassique de l'acide voacamique sont dissous dans 40  $\text{cm}^3$  de méthanol. Cette solution est saturée d'acide chlorhydrique, par barbotage de  $\text{CH}_4$  gazeux sec, en refroidissant le ballon renfermant la solution.

On porte alors à l'ébullition à reflux au bain-marie pendant 2 heures.

Le méthanol est ensuite évaporé sous vide au bain-marie ; le produit

sec obtenu est dissous dans l'eau et après alcalinisation par l'ammoniaque, on extrait la solution aqueuse par de l'éther ( $50 + 30 + 30 \text{ cm}^3$ ). La solution étherée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium anhydre, est distillée à sec, laissant un résidu pesant 228 mg. Par addition de méthanol, et chauffage au bain-marie, apparaissent des cristaux blanc jaunâtre, qui sont essorés et séchés (128 mg). Ce produit, après dissolution dans  $30 \text{ cm}^3$  de benzène, est passé sur une petite colonne de  $1,50 \text{ g}$  d'alumine. L'alumine est lavée par  $100 \text{ cm}^3$  de benzène. Cette solution benzénique, distillée à sec sous vide, laisse un résidu parfaitement blanc qui pèse 120 mg.

On cristallise ce produit par dissolution dans  $3 \text{ cm}^3$  de chlorure de méthylène, addition de  $10 \text{ cm}^3$  de méthanol et concentration au bain-marie; de fins cristaux blancs apparaissent, qu'on essore après repos à la glacière. F (capillaire scellé sous vide) :  $215^{\circ}\text{--}220^{\circ}$ . Spectre I.-R. : bandes à  $5,6$ ;  $6,1$ ;  $6,3 \mu$ .

**Chlorhydrate de l'acide voacamique décarboxylé** (acide voacamine-monocarboxylique). — On dissout  $1,047 \text{ g}$  de sel dipotassique de l'acide voacamique dans l'eau, en tiédissant légèrement; cette solution est acidifiée à pH 2-3 par addition d'acide chlorhydrique. Il apparaît au début un précipité blanc qui se redissout par agitation). La solution acide est maintenue 45 minutes au bain-marie bouillant, puis distillée à sec sous vide.

Le résidu est repris par  $30 \text{ cm}^3$  d'un mélange de chloroforme-méthanol (4/1); on filtre pour séparer un insoluble constitué par du ClK, puis distille à sec les solvants. Le produit obtenu est redissous dans le méthanol; par concentration et repos à la glacière, le chlorhydrate d'acide voacamine-monocarboxylique se sépare sous la forme d'une poudre cristalline jaunâtre qu'on essore et lave au méthanol froid (poids :  $464 \text{ mg}$ ). Recristallisation pour analyse.

*Anal.* pour  $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{N}_4$ ,  $2\text{ClH}$  : Calc. p. 100 : C, 68,93; H, 7,16; N, 7,66; Cl, 9,69. Tr. : C, 68,8; H, 7,3; N, 7,6; Cl, 9,7.

$10\text{CH}_3$ , calc. p. 100 : 4,24; tr. : 3,91;  $1\text{NCH}_3$ , calc. p. 100 : 2,05; tr. 2,48.

*Spectre U.-V.* : méthoxy-5 indole.

*Spectre I.-R.* : une bande  $\text{C}=\text{O}$  vers  $5,9 \mu$  ( $n^{\circ} 14$ ).

**Méthylation du chlorhydrate de l'acide voacamine-monocarboxylique.** —  $192 \text{ mg}$  du chlorhydrate précédent sont dissous dans  $20 \text{ cm}^3$  de méthanol et la solution est saturée d'acide chlorhydrique gazeux et sec. Après 2 heures d'ébullition à reflux au bain-marie, on chasse le méthanol sous vide; le résidu est dissous dans l'eau, alcalinisé à l'ammoniaque et extrait par l'éther ( $30 + 20 + 20 \text{ cm}^3$  dans une ampoule à décantation. La solution étherée, lavée à l'eau et séchée, est distillée à sec, laissant

170 mg d'une substance amorphe blanche, qui cristallise par addition de quelques centimètre cubes de méthanol et chauffage au bain-marie. F (capillaire scellé sous vide) : 216°-220°.

Spectre I.-R. parfaitement superposable à celui du produit de méthylation du sel dipotassique de l'acide voacamique et à celui du produit de réduction de la voacamine par  $\text{LiAlH}_4$  (n° 13) : présente une bande ester vers 5,8  $\mu$ .

**Réduction de la voacamine par l'hydrure d'aluminium-lithium.** — 200 mg de voacamine sont réduits par 200 mg de  $\text{LiAlH}_4$  selon la technique habituelle (voir réduction de la voacangine).

Le produit de réduction, pesant 190 mg, est repris par 3 cm<sup>3</sup> de méthanol ; on agite jusqu'à dissolution complète et laisse reposer à la glacière. De fins cristaux blancs se déposent, qu'on essore, lave avec du méthanol et pèse : 110 mg. Par concentration des eaux mères, on obtient un second jet de cristaux pesant 25 mg.

Après recristallisation pour analyse, le produit présente les constantes suivantes : F (capillaire scellé sous vide) : 215°-220° ;  $(\alpha)_D$  — 39 (chloroforme,  $c = 1$ ).

*Anal.* pour  $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{N}_4$  : Calc. p. 100 : C, 74,74 ; H, 7,97 ; N, 8,1 ; O, 9,26 ;  $2\text{OCH}_3$ , 8,9. — Tr. : C, 74,6 ; H, 7,8 ; N, 8,8 ; O, 9,2 ;  $2\text{OCH}_3$ , 9,1.

*Spectre I.-R.* (n° 13) : bande ester à 5,8  $\mu$ .

**Fusion potassique de la voacamine.** — On effectue cette opération dans un petit ballon de nickel de 30 cm<sup>3</sup>, relié à un tube de verre de 30 cm de long portant à 5 cm du ballon une boule à condensation. Le joint entre le ballon et le tube de verre est rendu étanche au moyen d'une feuille de carton d'amiante. L'extrémité du tube est reliée par une boule de Guillaumin à une fiole de garde renfermant de l'acide chlorhydrique 2 N, destinée à absorber les vapeurs dégagées dans l'opération et l'on s'aide d'une légère aspiration.

On fait tout d'abord fondre dans le ballon un mélange de 3 g de potasse et de 3 g de soude en pastilles. Après refroidissement, on ajoute dans le ballon 1 g de voacamine et 4 g de potasse. Le ballon est plongé dans un bain métallique à 250° et l'on agite constamment en faisant rouler le tube entre les doigts de façon à faciliter le contact entre la voacamine et la potasse. On élève progressivement la température du bain métallique ; vers 290° apparaissent des vapeurs blanchâtres qui barbotent dans la fiole de garde et y sont retenues en majeure partie. Entre 310° et 330° des gouttelettes verdâtres se condensent sur les parois du tube. On maintient cette température pendant 10 minutes et on laisse ensuite la température s'élever à 350° et la maintient encore

pendant 10 minutes. On conduit ainsi deux opérations successives sur chaque fois 1 g de voacamine. On effectue ensuite le fractionnement des produits de la réaction.

#### A) FRACTIONS VOLATILES

Les gouttelettes huileuses condensées dans le tube de verre sont dissoutes dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther ; cette solution étherée est agitée avec la solution chlorhydrique du barboteur, ce qui sépare la partie volatile basique.

*Partie basique.* a) La solution chlorhydrique est alcalinisée à la soude et extraite par trois fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther. La solution étherée est lavée à l'eau, séchée et concentrée, puis on lui ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'éther saturé d'acide picrique. Par agitation, il apparaît un précipité jaune vif de pierate. Après repos et essorage, on recueille 98 mg de pierate brut, F : 181°, qu'on sublime à 110° sous 0,01 mm puis recrystallise deux fois dans le méthanol ; le point de fusion est stable à 192°. Le point de fusion du mélange avec un échantillon synthétique de pierate de méthyl-3 éthyl-5 pyridine, F : 193° se situe également à 193°.

*Anal.* pour C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>O<sub>7</sub>N : Calc. p. 100 : C, 48,00 ; H, 4,03 ; N, 16,00. — Tr. : C, 48,1 ; H, 4,2 ; N, 16,3.

b) La solution aqueuse alcaline est soumise à un entraînement à la vapeur d'eau dans un appareil de Delattre. La solution obtenue est fortement alcaline et possède une forte odeur aminée. On complète cette solution à 100 cm<sup>3</sup> avec de l'eau et titre l'alcalinité sur 5 cm<sup>3</sup>. Aux 95 cm<sup>3</sup> restants, on ajoute 250 mg d'acide picrique, soit une quantité légèrement inférieure à la quantité théoriquement nécessaire pour neutraliser la solution. La solution de pierate ainsi obtenue est évaporée à sec sous vide au bain-marie. Après reprise par l'éthanol, puis concentration et repos à la glacière, on recueille 220 mg de cristaux de pierate. Après trois recrystallisations, le point de fusion se stabilise à 223°.

Le point de fusion du mélange avec du pierate de triméthylamine synthétique (F : 224°) se situe également à 223°.

Lors de la première recrystallisation de ce pierate, une petite partie s'est révélée très peu soluble dans l'éthanol. Par recrystallisation de cette fraction, nous avons pu obtenir quelques cristaux prismatiques fondant à 285°-287°, mais ce pierate n'a pas été identifié.

*Partie neutre.* — La solution étherée des fractions volatiles, après agitation avec l'acide chlorhydrique, est lavée à l'eau, séchée et distillée à sec. On obtient ainsi 25 mg d'une huile brune, à odeur indolique, restant encore huileuse après sublimation, qui n'a pas été étudiée plus avant.

## B) FRACTIONS FIXES

La partie restée dans le ballon de nickel est dissoute par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, par fractions de 10 cm<sup>3</sup>, en portant à l'ébullition les dernières fractions. Les solutions provenant des fusions potassiques de 2 g de voacamine sont réunies et on y dissout 24 g de chlorure d'ammonium. La solution ainsi rendue ammoniacale est extraite par de l'éther (100  $\pm$  3 fois 50 cm<sup>3</sup>). La phase étherée est lavée à l'eau, puis fractionnée par extraction par les acides en bases fortes et bases faibles.

a) *Bases fortes*. — Extraction de la phase étherée avec trois fois 15 cm<sup>3</sup> d'acide acétique à 5 p. 100 : la solution acétique est alcalinisée au carbonate de sodium et, par agitation avec trois fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther, suivie de la distillation de ce solvant, on obtient 145 mg de base forte brute.

Après sublimation sous 0,01 mm nous avons recueilli 52 mg de base huileuse. On la dissout dans 1 cm<sup>3</sup> de méthanol, amène à pH 3 par de l'acide chlorhydrique, puis ajoute de l'éther jusqu'à trouble persistant.

Par repos à la glacière, on obtient 10 mg de cristaux blanc sale de chlorhydrate, qu'on recristallise de la même manière, F : 295°.

Spectre U.-V. : montre la présence du chromophore hydroxy-5-indole.

Spectre I.-R. : superposable à celui du chlorhydrate d'allo-ibogaïne.

b) *Bases faibles*. — Après l'extraction acétique, la solution étherée est traitée par de l'acide sulfurique à 5 p. 100. Il apparaît un précipité grisâtre qui adhère aux parois de l'ampoule à décantation. Ce précipité est ensuite agité à nouveau dans l'ampoule, avec une solution ammoniacale et de l'éther. On repasse ainsi à la base, en solution étherée (fortement fluorescente). Après lavage à l'eau, séchage et distillation de l'éther il reste un résidu pesant 160 mg. Nous avons préparé avec cette fraction basique un picrate brun chocolat qui n'a pas été étudié davantage.

c) *Fraction neutre*. — La solution étherée, après extraction des bases par les acides, est lavée quatre fois avec une solution de carbonate de sodium à 20 p. 100, puis deux fois à l'eau, séchée sur carbonate de sodium anhydre et distillée à sec. On obtient un résidu brunâtre, huileux, d'odeur indolique, pesant 125 mg.

d) *Fraction acide*. — La solution aqueuse provenant du ballon de nickel, après l'extraction à l'éther, est concentrée sous vide, puis acidifiée à l'acide sulfurique et soumise à un entraînement à la vapeur d'eau.

On obtient une solution incolore, d'odeur butyreuse, qu'on neutralise à la soude jusqu'à pH 8 et on évapore à sec sous vide.

Le résidu obtenu, blanc et d'aspect cristallisé, pèse 165 mg.

La chromatographie sur papier de ces acides (après passage sur résine cationique) montre qu'il s'agit d'un mélange d'acides : acétique, propionique et butyrique ou isobutyrique.

**Pyrolyse de la voacamine sous vide.** 1 g de voacamine est réparti également dans quatre tubes de verre fermés à une extrémité et ces tubes sont portés successivement dans un four électrique où on les chauffe, sous le vide de la pompe à mercure, en recueillant les gaz dégagés. La voacamine se boursoufle vers 190°. On chauffe jusqu'à 220°-225° (température de fusion avec décomposition, et poursuit l'opération jusqu'à ce que tout dégagement gazeux ait cessé environ 20 heures).

Pour 1 g de voacamine, la perte de poids a été de 127 mg ; on a recueilli 54,95 cm<sup>3</sup> de gaz (0°-760 mm).

Les gaz dégagés lors de la réaction sont constitués par 25,15 cm<sup>3</sup> (0°-760 mm) d'un gaz alcalin, à odeur aminée, soluble dans l'eau et de 29,8 cm<sup>3</sup> (0°-760 mm) d'anhydride carbonique, absorbable par la potasse.

Les vapeurs d'amine sont dissoutes dans quelques centimètres cubes d'eau et on complète à 10 cm<sup>3</sup> avec de l'eau. Le titrage montre que 1 cm<sup>3</sup> de cette solution consomme 0,03 milliéquivalent d'acide sulfurique. Les 9 cm<sup>3</sup> restants correspondent donc à 0,27 milliéquivalent d'acide ; pour préparer avec ces 9 cm<sup>3</sup> un picrate on doit ajouter 0,27 milliéquivalent d'acide picrique, soit 61,85 mg.

A la solution aqueuse d'amine, on ajoute donc 60 mg d'acide picrique dissous dans 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol. On chauffe quelques instants au bain-marie et évapore à sec sous vide, ce qui donne un picrate jaune vif, parfaitement cristallisé. On le recristallise deux fois dans l'éthanol, le point de fusion se stabilise à 223°. Le mélange avec du picrate de triméthylamine synthétique (F : 224°) fond également à 223°.

Analyse après sublimation à 140° : C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> : Calc. p. 100 : C, 37,5 ; H, 4,2 ; N, 19,44. — Tr. : C, 37,8 ; H, 4,1 ; N, 19,0.

**Déshydrogénation sélénée de la voacamine.** 20 g de voacamine sont mêlés intimement au mortier avec 20 g de sélénium en poudre. Le mélange est chauffé, par fractions de 2 g, dans des tubes de pyrex, pendant 6 minutes à 300°-310°. Le milieu réactionnel brunit et fond. Après refroidissement, les tubes sont cassés et broyés avec leur contenu, en s'aidant de sable de Fontainebleau. La poudre grossière obtenue est extraite par l'éther, dans un appareil de Soxhlet, jusqu'à ce que le liquide d'épuisement soit incolore. On procède alors à un fractionnement de la solution éthérée :

- les bases fortes sont extraites par l'acide acétique à 5 p. 100 ;
- les bases faibles sont extraites par l'acide sulfurique à 3 p. 100 ;
- les fractions neutres restent en solution éthérée.

Ces trois fractions ont été étudiées séparément :

1<sup>o</sup> *Bases fortes*. — La solution acétique est extraite par l'éther, après alcalinisation à l'ammoniaque. On lave à l'eau, sèche, puis distille à sec la solution éthérée, qui laisse un résidu pesant 2,538 g.

Ces bases fortes sont dissoutes dans du benzène et chromatographiées sur 75 g d'alumine désactivée.

Les fractions 1 à 12, éluées par le benzène et l'éther (770 mg) ont une forte odeur de pyridine. Par reprise de ces fractions au méthanol, on obtient en tiédissant au bain-marie des cristaux blancs qui sont essorés. Il s'agit de voacamine non dégradée, comme le montrent le spectre I.-R. et le point de fusion (F : 221°-226°).

Les eaux mères de ces fractions, évaporées à sec, laissent un produit huileux, brun rouge, qu'on dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et soumet à un entraînement à la vapeur d'eau, après alcalinisation à la soude. Le distillat est extrait par l'éther et on ajoute à cette solution éthérée une solution saturée d'acide picrique dans l'éther. Un précipité jaune clair apparaît ; on l'essore et recueille ainsi 320 mg de picrate (F : 143°). Après trois recristallisations, le point de fusion se stabilise à 148°.

*Anal.* pour  $C_{14}H_{14}O_7N_4$  (picrate de  $\beta$ -collidine) : Calc. p. 100 : C, 48,00 ; H, 4,03 ; N, 16,00. — Tr. : C, 48,1 ; H, 4,0 ; N, 16,3.

*Spectre I.-R.* superposable à celui de picrate de  $\beta$ -collidine de référence.

Les fractions 21 à 25, éluées par l'éther-méthanol (19-1) sont sublimées à 180° (sous 0,01 mm). Le produit obtenu, en cristaux blanc jaunâtre, est lavé avec quelques gouttes de benzène, puis sublimé à nouveau et enfin recristallisé dans le benzène. On obtient ainsi 12 mg de produit pur. Le point de fusion, fixé à 197°-198° n'est pas abaissé par mélange avec un échantillon de nor-harmane de synthèse (F : 198°-199°).

*Spectre U.-V.* (fig. 7) : max. : 235 m $\mu$  (log  $\epsilon$  4,65), 290 m $\mu$  (4,28), 335 m $\mu$  (3,82) et 346 m $\mu$  (3,78).

*Spectre I.-R.* exactement superposable à celui de nor-harmane de synthèse (n° 18).

Analysé sous forme de picrate préparé par précipitation au moyen d'une solution d'acide picrique dans l'éther, puis recristallisé dans l'éthanol).

Analyse du picrate (F : 260°)  $C_{17}H_{11}O_7N_5$  : Calc. p. 100 : C, 51,38 ; H, 2,79 ; N, 17,62. — Tr. : C, 51,21 ; H, 2,69 ; N, 17,52.

2<sup>o</sup> *Bases faibles*. — Quand on extrait par l'acide sulfurique la solution extractive éthérée des produits de déshydrogénation, il apparaît un précipité abondant : ce précipité est traité par l'ammoniaque et l'éther.

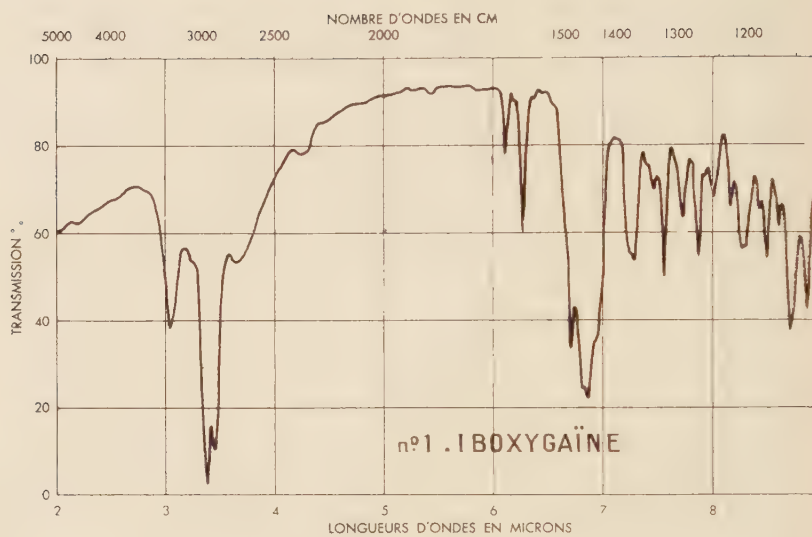


Fig. 1.

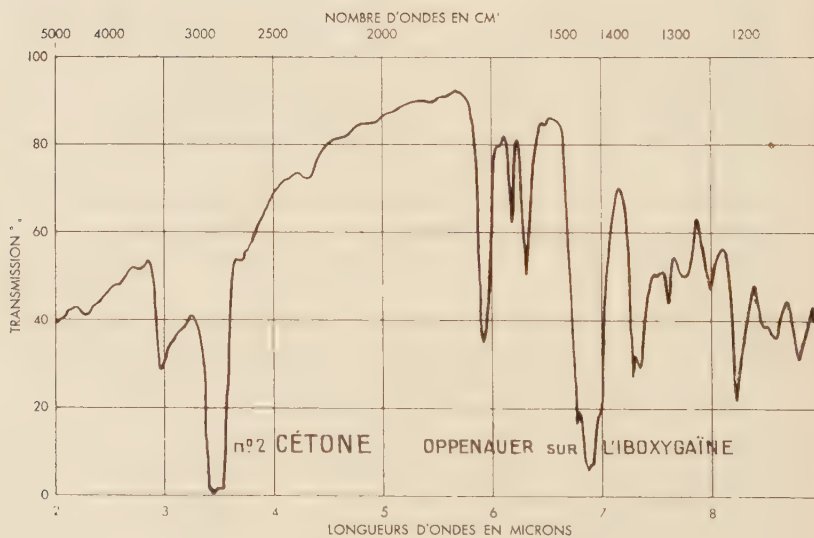


Fig. 2.

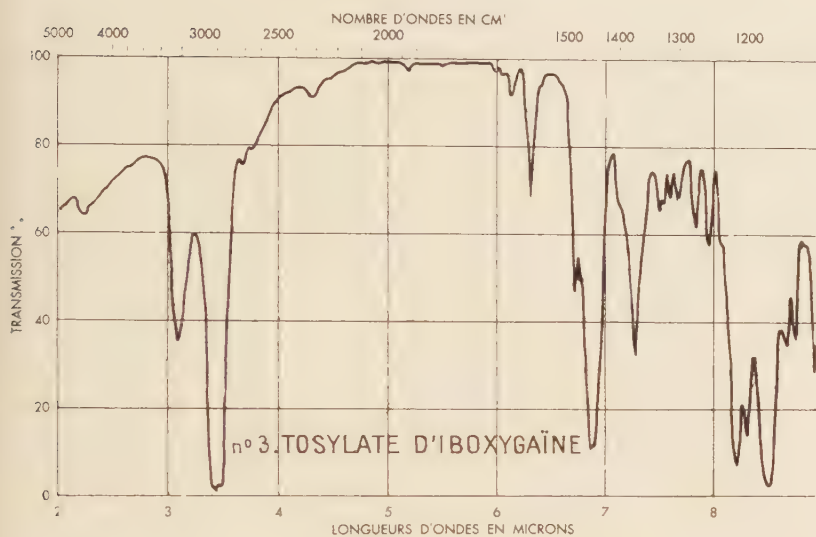


Fig. 3.

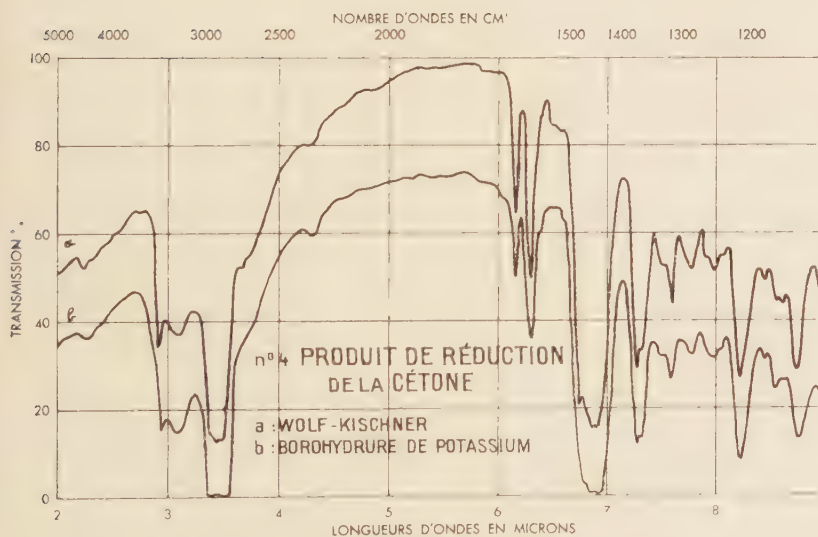


Fig. 4.

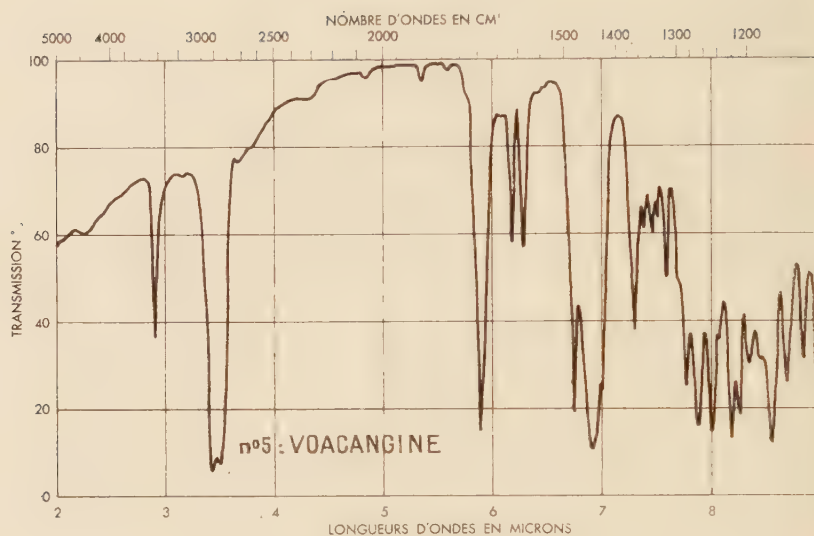


Fig. 5.

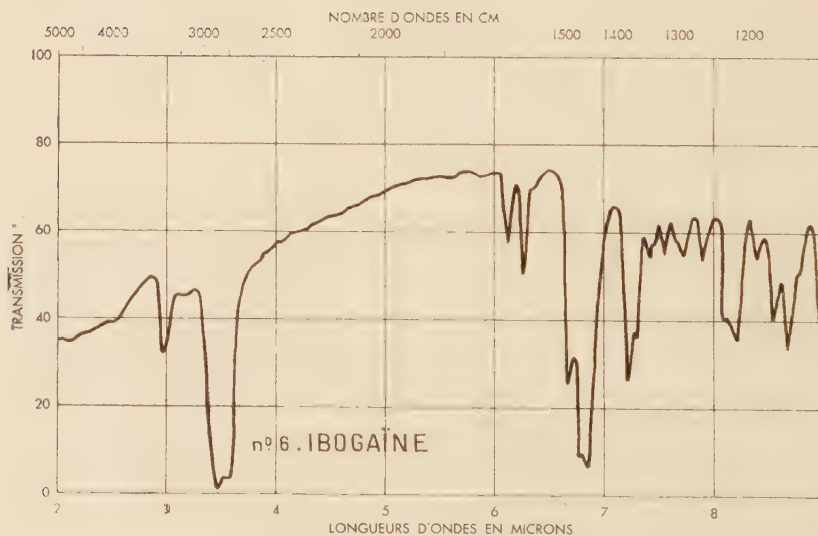


Fig. 6.

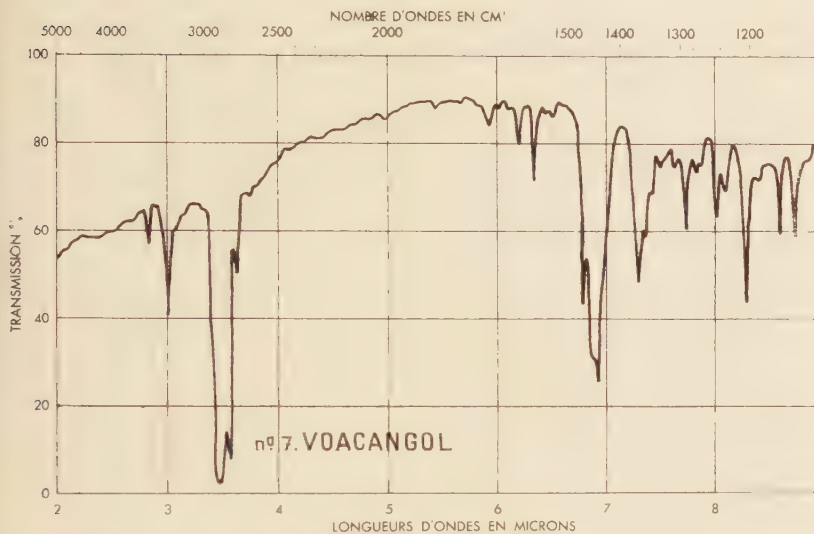


Fig. 7.

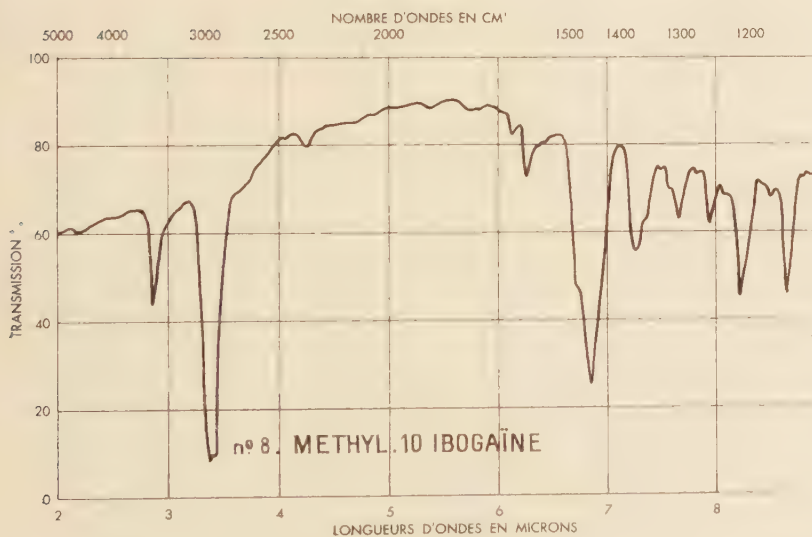


Fig. 8.

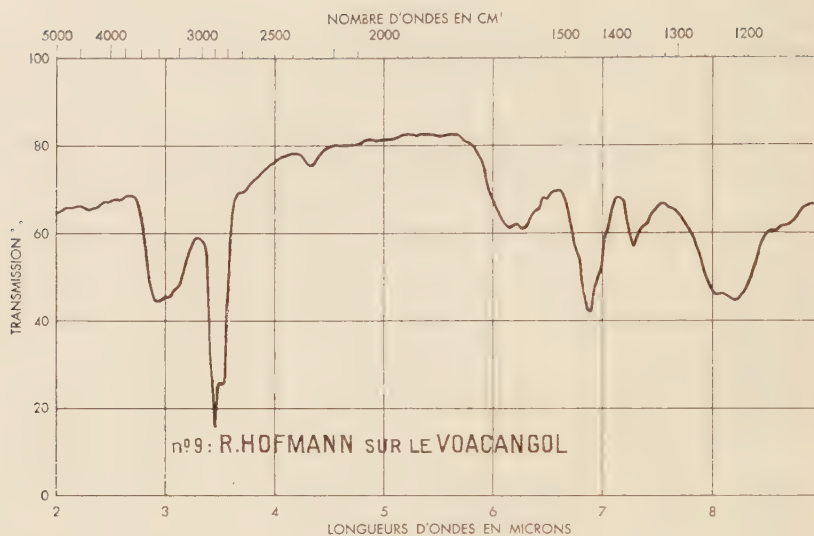


Fig. 9.

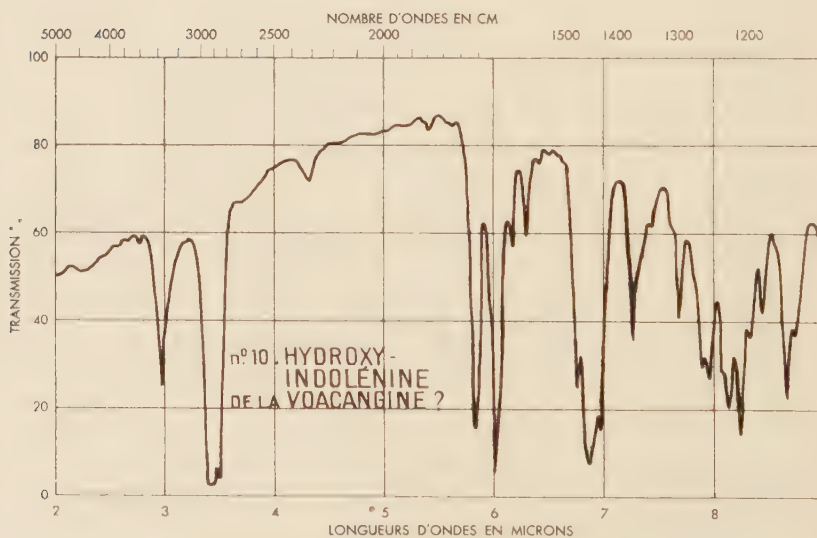


Fig. 10.

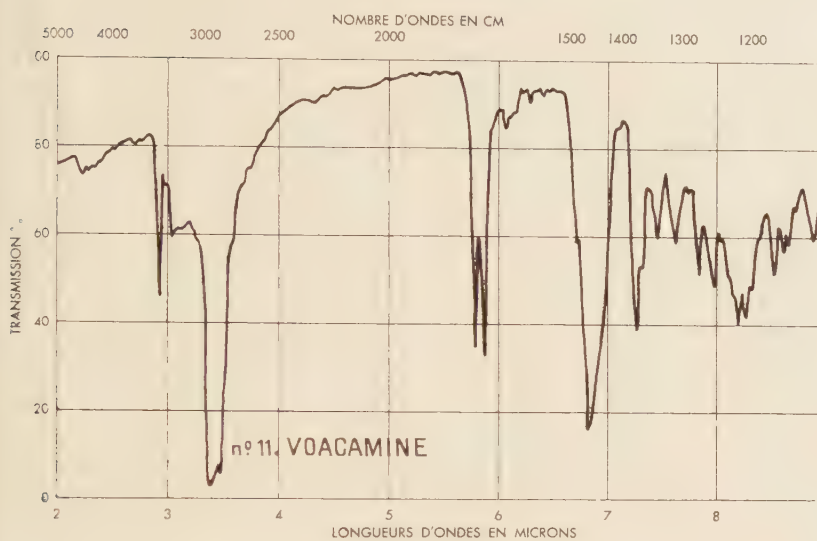


Fig. 11.

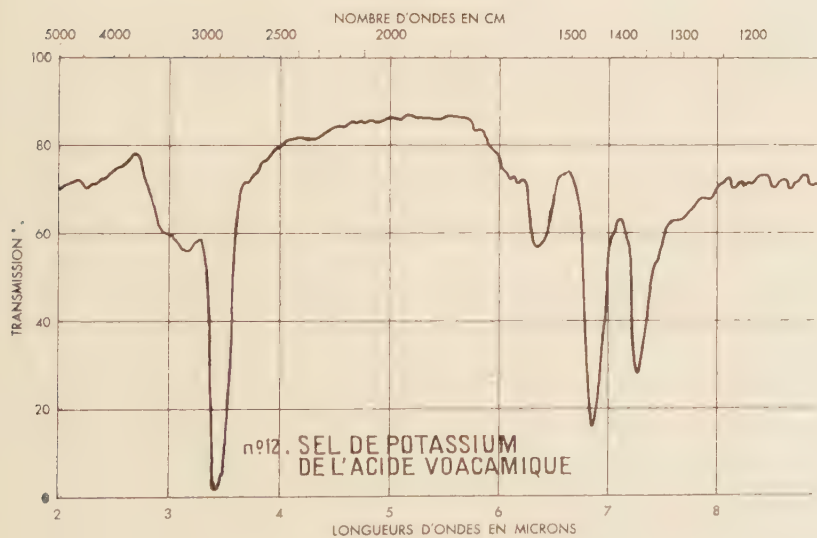


Fig. 12.

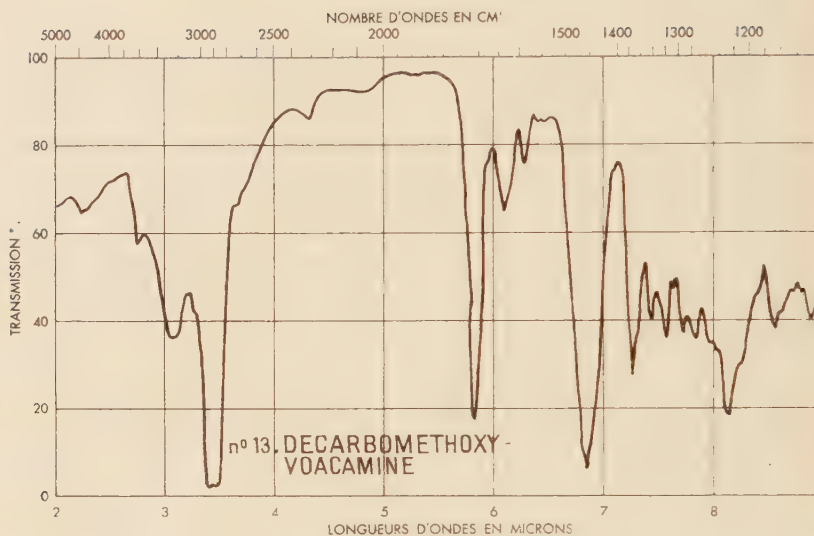


Fig. 13.

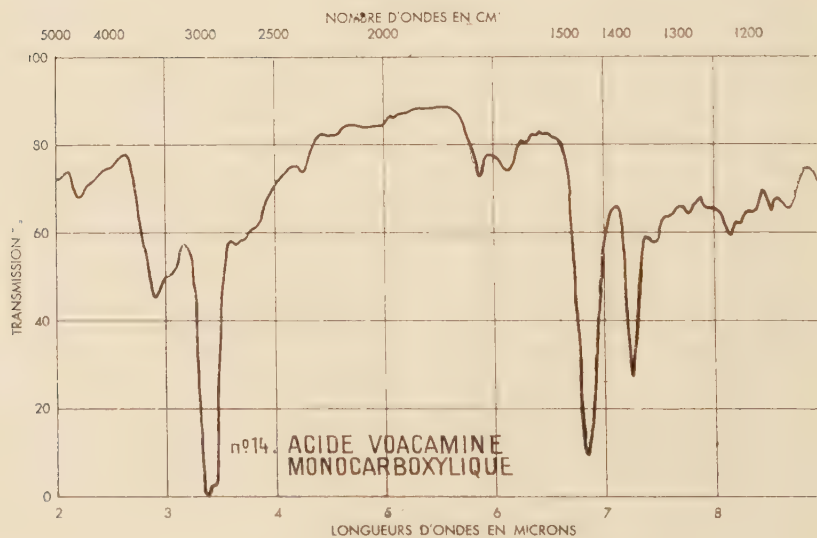


Fig. 14.

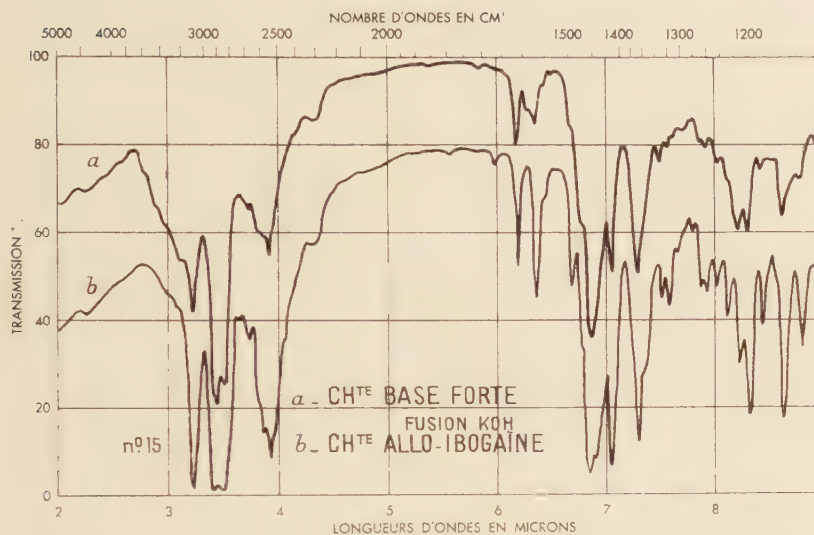


Fig. 15.

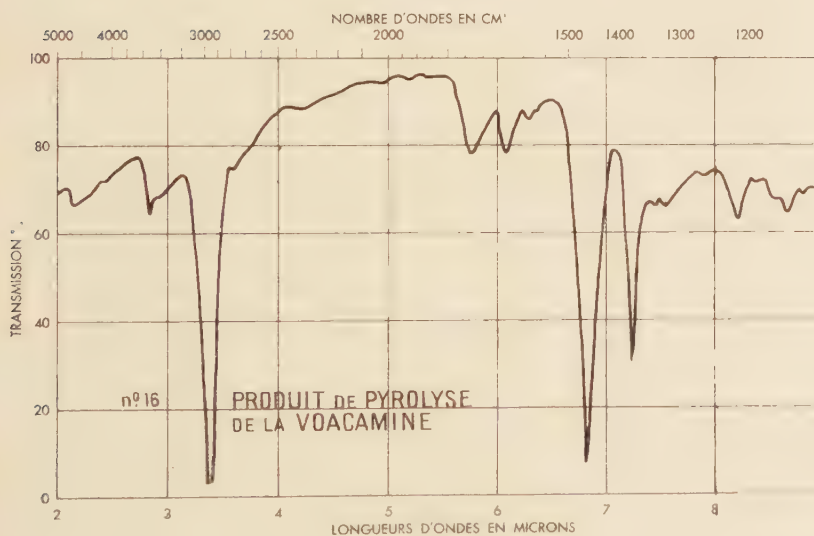


Fig. 16.

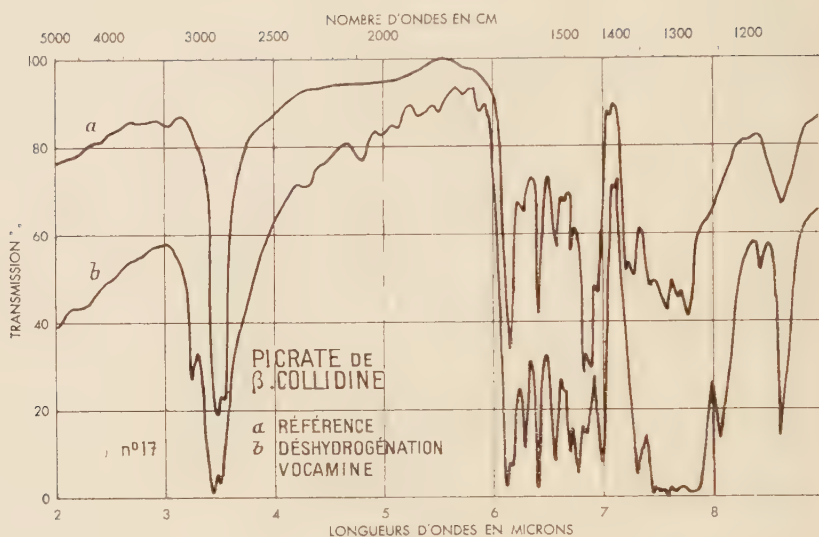


Fig. 17.

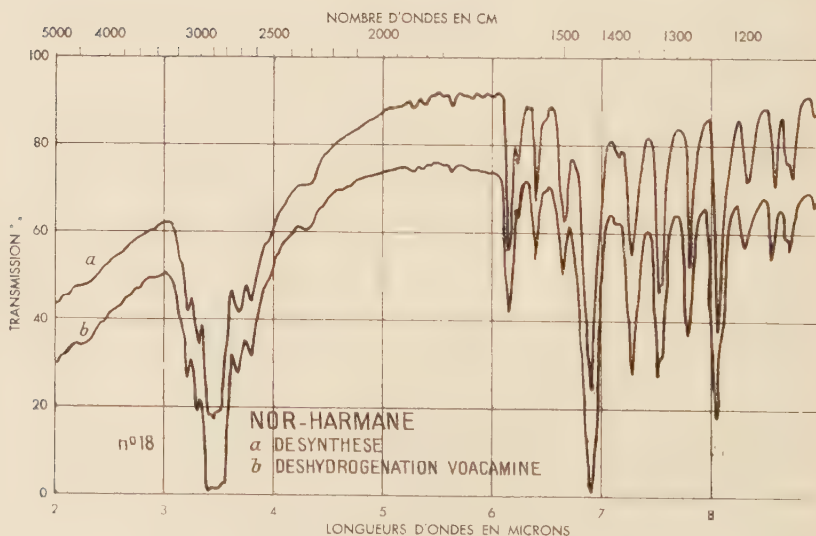


Fig. 18.

qui redissout les bases. Ces opérations sont renouvelées deux fois et les bases obtenues (0,800 g) sont dissoutes dans le benzène et chromatographiées sur alumine.

Les fractions éluées par le benzène semblent constituées par des dérivés sélénisés organiques, qui se décomposent peu à peu.

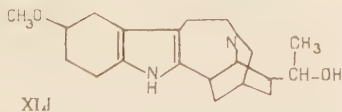
Dans les fractions éluées par l'éther et le méthanol, nous n'avons pu jusqu'à maintenant obtenir de produits cristallisés, ni préparer de dérivés de ceux-ci sous forme cristalline.

3° *Fractions neutres.* — La solution extractive étherée, après les épuisements par l'acide acétique et l'acide sulfurique, est lavée abondamment à l'eau, séchée et distillée à sec. Le résidu 2,110 g est dissous dans le benzène et chromatographié sur alumine désactivée. Des fractions éluées par l'éther-méthanol (98-2), nous avons isolé par sublimation 9 mg d'un produit blanc, cristallisé, fondant à 284°-285°. Le spectre U.-V. : indique un chromophore méthoxy-5 indole, comme celui de l'ibogaïne.

## CONCLUSIONS

Le but de ce travail était d'étudier les rapports de structure existant entre les alcaloïdes du *Tabernanthe iboga* et ceux du *Voacanga africana* ; ces recherches nous ont ensuite amené à proposer une hypothèse biogénétique permettant d'envisager l'origine et la filiation de ces divers alcaloïdes.

A) Nous avons isolé de l'Iboga un nouvel alcaloïde, l'*iboxygaïne*, ne différant de l'ibogaïne que par la présence d'un oxygène supplémentaire. L'étude des spectres U.-V. et I.-R. et les diverses réactions effectuées pour l'étude de la chaîne latérale nous font proposer pour l'iboxygaïne la formule XLI, où l'on peut voir que la chaîne éthyle de l'ibogaïne porte une fonction alcool secondaire.

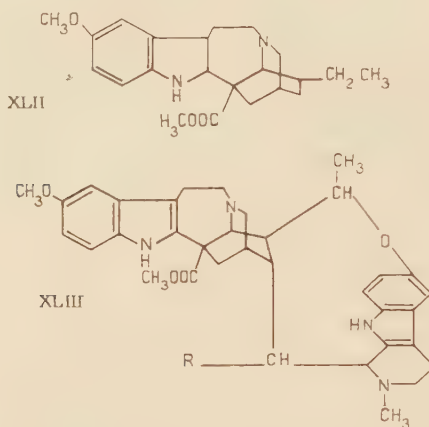


B) Nous avons étudié également la structure de la *voacangine* et de la *voacamine*, alcaloïdes découverts par M. M. Janot et R. Goutarel dans les écorces de Voacanga.

Notre travail a consisté tout d'abord en une extraction et une purification de ces alcaloïdes, en utilisant la chromatographie sur alumine. L'étude chimique nous a apporté les résultats suivants :

1° La voacangine,  $C_{22}H_{28}O_3N_2$ , correspond à une carbométhoxy-ibogaïne : le passage à l'ibogaïne peut être réalisé par saponification puis décarboxylation, ou par réduction en alcool, suivie de pyrolyse sous vide.

Ces éliminations faciles du carboxyle, ou d'aldéhyde formique s'expliquent par la proximité du N. H. indolique et nous ont conduit à attribuer au  $-COOCH_3$  de la voacangine la position en  $C_3$  sur le squelette de l'ibogaïne (formule XLII).



2° La voacamine répond à la formule  $C_{45}H_{56}O_6N_4$  : la fusion potassique et les réactions de saponification et décarboxylation montrent qu'une partie de sa molécule est identique à la voacangine. La déshydrogénation sélénée de la voacamine montre qu'une autre partie de la molécule est du type harmane. Les considérations spectrales, ainsi que les produits de dégradation nous permettent de proposer pour la voacamine une formule de travail XLIII, où la partie encore inconnue R) comporte 10C, 17H et 2O, dont un ester méthylique et 1C —  $CH_3$ .

Enfin, nous apportons une hypothèse sur la biogénèse de ces alcaloïdes, à partir des précurseurs classiques : tryptamine, aldéhyde formique et dioxypénylalanine. Cette hypothèse met en jeu une coupure du cycle de la dioxypénylalanine au voisinage de sa chaîne, coupure qui permet de rendre compte des diverses chaînes latérales rencontrées chez les alcaloïdes de l'Iboga et du Voacanga et d'expliquer le passage à des alcaloïdes de poids moléculaire élevé, du type de la voacamine.

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) H. PICHON. — *Bull. Mus. Hist. Nat.*, 1947 [2], **19**, 409.
- (2) J. DALZIEL. — *Useful plants of west tropical Africa*. Londres, 1937, 383.
- (3) M. M. JANOT, R. GOUTAREL et R. P. A. SNEEDEN. — *Helv. Chim. Acta*, 1951, **34**, 1205.
- (4) W. I. TAYLOR. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 3298.
- (5) J. DELOURME-HOUDE. — *Thèse Doct. Pharm. Paris*, 1944.
- (6) Raymond HAMET. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1926, **33**, 518; *C. R. Acad. Sci.*, 1949, **229**, 1459.
- (7) R. GOUTAREL. — *Thèse Doct. Sc. Paris*, 1954.
- (7 bis). R. GOUTAREL, M. M. JANOT, F. MATHYS et V. PRELOG. — *C. R. Acad. Sci.*, 1953, **237**, 1718.
- (8) E. SCHLITTLER, C. A. BURGHARDT et E. GELLERT. — *Helv. Chim. Acta*, 1953, **36**, 1337.
- (9) R. GOUTAREL, F. PERCHERON, J. WOHLFAHRT et M. M. JANOT. — *Annales Pharm. Franc.*, 1957, **XV**, 353.
- (10) H. BICKEL, H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1955, **38**, 649.
- (11) F. PERCHERON et R. GOUTAREL. — *Bull. Soc. Chim.*, 1957, 1198.
- (12) M. M. JANOT, F. PERCHERON et R. GOUTAREL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **246**, 279.
- (13) C. F. HUEBNER et E. WENKERT. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 4180.
- (14) M. M. JANOT et R. GOUTAREL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 1719.
- (15) M. M. JANOT et R. GOUTAREL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 1800.
- (16) R. GOUTAREL et M. M. JANOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **242**, 2981.
- (17) J. LA BARRE, J. LEQUIME et J. VAN HEERWINGHELS. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 1955, **20**, 415.
- (18) J. LA BARRE et L. GILLO. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1955, **20**, 194.
- (19) J. LA BARRE et L. GILLO. — *C. R. Soc. Biol.*, 1956, **150**, 1628.
- (20) U. RENNER. — *Experientia*, 1957, **XII**, **12**, 468.
- (21) M. M. JANOT et R. GOUTAREL. — *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **241**, 986.
- (22) F. PERCHERON, A. LE HIR, R. GOUTAREL et M. M. JANOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **245**, 1141.
- (23) O. BEJAR, A. LE HIR, R. GOUTAREL et M. M. JANOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1957, **244**, 2066.
- (24) G. HAHN et H. LUDWIG. — *Ber.*, 1934, **67**, 2031.
- (25) A. K. BHATTACHARYA. — *Science and Culture* (Calcutta), 1956, **22**, 120.
- (26) B. WITKOP. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 614, 633 et 713.
- (27) R. GOUTAREL, F. PERCHERON et M. M. JANOT. — *C. R. Acad. Sci.*, 1956, **243**, 1670.
- (28) WILLSTATTER. — *Ber.*, 1902, **35**, 597; 1904, **37**, 401.
- (29) A. BERTHO et H. F. SARR. — *Liebig's Ann.*, 1944, **556**, 22.
- (30) K. WIESNER, W. RIDEOUT et J. A. MANSON. — *Experientia*, 1953, **9**, 369.
- (31) O. BEJAR. — *Thèse Doct. Pharm. Université Paris*, 1957.
- (32) W. V. PHILIPSBORN, H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1956, **39**, 913; *Angew. Chem.*, 1957, **69**, 59.
- (33) J. LA BARRE et L. GILLO. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1955, **5**, 194.

- (34) A. QUEVAUVILLER, R. GOUTAREL et M. M. JANOT. — *Ann. Pharm. Franç.*, 1955, XIII, 42.
- (35) D. F. DICKEL, C. L. HOLDEN, R. C. MAXFIELD, L. E. PASZEK et W. I. TAYLOR. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 123.
- (36) M. F. BARTLETT, D. F. DICKEL et W. I. TAYLOR. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 126.
- (37) R. GOUTAREL, M. M. JANOT, F. MATHYS et V. PRELOG. — *Helv. Chim. Acta*, 1956, **39**, 742.
- (38) R. ROBINSON. — *J. Chem. Soc.*, 1917, **111**, 878.
- (39) E. WINTERSTEIN et M. WALTER. — *Helv. Chim. Acta*, 1927, **10**, 577.
- (40) R. B. WOODWARD. — *Nature*, 1948, **162**, 155.
- (41) C. SCHOPF. — *Z. Angew. Chem.*, 1937, **50**, 797.
- (42) M. M. JANOT, R. GOUTAREL et V. PRELOG. — *Helv. Chim. Acta*, 1951, **34**, 1207.
- (43) G. HAHN et H. WERNER. — *Liebig's Ann.*, 1935, **520**, 123.
- (44) R. GOUTAREL, M. M. JANOT, V. PRELOG et W. I. TAYLOR. — *Helv. Chim. Acta*, 1950, **33**, 150.
- (45) W. I. TAYLOR. — *Experientia*, 1957, **11**, 454.
- (46) R. H. F. MANSKE. — *The Alkaloids*, IV, 199, Academic Press, New York, 1954.
- (47) E. BACHLI, C. VAMVAGAS, H. SCHMID et P. KARRER. — *Helv. Chim. Acta*, 1957, **40**, 1167.
- (48) E. WIESENBERGER. — *Mikrochemie*, 1946, **34**, 51.
- (49) R. L. REID et M. LEDERER. — *Biochem. J.*, 1951, **50**, 60.
- (50) D. STAUFFACHER. — *Helv. Chim. Acta*, 1958, **41**, 169.
- (51) M. M. JANOT. — *Festschrift Arthur Stoll*, 1957, 499, Birkhäuser AG, Bâle.

## DEUXIÈME THÈSE

---

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Étude de l'isolement et de la structure chimique  
de l'acide gibberellique.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 17 avril 1958.

*Le Doyen de la Faculté des Sciences,*

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

JEAN SARRAILH.





